RENÉ MILCENT

CHIMIE ORGANIQUE

Je dédie ce livre à François, mon petit-fils,
et à tous mes étudiants.

CHIMIE ORGANIQUE

Stéréochimie, entités réactives et réactions

René MILCENT

Avant-propos

La **chimie organique** représente la partie la plus importante de la chimie du carbone. L'étude de l'élément « carbone » (à l'état pur dans le diamant, et présent à plus de 99 % dans le charbon ou le graphite) et celle d'autres composés comme les carbures métalliques représentent la partie dite inorganique ou minérale de la chimie de cet élément. L'adjectif « organique » (provenant de la vie) a une origine historique puisque la première molécule synthétisée, l'urée, était d'origine naturelle (*Frédéric Wölher*, 1840).

La chimie organique est, de nos jours, la science qui étudie les molécules constituées d'un ou plusieurs atomes de carbone liés entre eux et à d'autres éléments comme l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, le soufre, le phosphore, les halogènes (fluor, chlore, brome, iode), parmi les plus importants. Dans les composés organométalliques, des métaux entrent dans la composition de la molécule : on peut citer parmi eux les plus souvent rencontrés, le sodium (Na), le potassium (K), le lithium (Li), appelés métaux alcalins, ou le cuivre (Cu), le zinc (Zn) et surtout le magnésium (Mg).

Dérivée de la chimie organique et de la biochimie, il existe la **chimie bio-organique**, terme redondant dans la mesure où « bio » et « organique » ont la même signification (la vie). Cette branche de la chimie organique recouvre l'étude chimique et physicochimique des composés d'origine naturelle ainsi que les mécanismes chimiques impliqués dans les processus biologiques moléculaires. La **chimie biologique** (terme utilisé au XIXe siècle pour désigner la biochimie) se consacre plus particulièrement à la synthèse des composés d'origine naturelle.

Il existe des traités de chimie organique, dont le renom n'est plus à faire, et qui ont aidé l'auteur à écrire ces pages (en particulier ceux de Mary et Louis F. Fieser, Jerry March, ou K. Peter Vollhardt et Neil E. Schore, parmi d'autres). Il existe aussi d'excellents cours et dictionnaires dans ce domaine. Par contre, peu d'ouvrages proches d'un guide pour l'étudiant débutant ont été conçus, des ouvrages qui se rapprochent d'un cours, dans la mesure où, définitions et exemples se succèdent selon un ordre aussi logique que possible dans les différentes parties de la chimie organique. C'est ce que l'auteur

a tenté de réaliser, en espérant y avoir réussi. Ainsi, l'étudiant peut y retrouver une définition sans être obligé de lire plusieurs pages préliminaires, et aussi, d'y trouver des exemples simples qui l'éclairent immédiatement, ou complexes, et qui lui ouvrent d'autres perspectives.

Cet ouvrage ne peut pas se substituer à un cours magistral, mais il peut l'accompagner. Sa structure qui ne fait pas apparaître les fonctions les unes après les autres selon le schéma français classique, permet, par contre, des généralisations plus facilement accessibles par groupes réactionnels.

La recherche de la concision et de la clarté a été étayée par une longue expérience pédagogique de l'auteur, et en particulier, les longues discussions qu'il a pu avoir avec les étudiants à la fin des cours.

La simplicité a prévalu volontairement dans les premiers chapitres, mais des compléments parfois nécessaires ont été ajoutés dans les chapitres suivants, en fonction des besoins. Par exemple, pour ce qui concerne les liaisons du carbone : au premier chapitre sont présentées les différentes hybridations des orbitales de cet élément, de l'oxygène, et de l'azote, et au chapitre 14, la théorie des orbitales moléculaires, ce qui rend la chimie organique plus accessible aux étudiants dont ce n'est qu'une matière de concours (par exemple le PCEM). Pour les autres, il suffit qu'ils se reportent au chapitre 14.

L'utilisation de couleurs apporte dans certains cas un moyen de mieux suivre le déroulement de mécanismes, voire de rendre moins austère l'apprentissage de cette discipline. Certains schémas sont encadrés, d'autres ne le sont pas. Le degré d'intérêt de telle réaction, mécanisme ou exemple est purement subjectif, sauf pour les réactions les plus classiques, et ne pourra donc satisfaire tous les chimistes qui voudront y jeter un œil, selon leurs propres conceptions du sujet traité.

Des notes ont été ajoutées à certains endroits du texte. Elles sont parfois utiles pour expliquer un terme utilisé : par exemple, la distillation azéotropique, ou le benzyne... Elles sont peu nombreuses afin de ne pas être une gêne à la lecture. Les années de découverte des réactions les plus connues sont parfois approximatives en raison de publications multiples sur le sujet à une même époque.

L'orthographe de certains termes est variable selon les ouvrages en français. Par exemple, protoné ou protonné, dipole ou dipôle... L'auteur a donc fait un choix délibéré, selon ses propres sources d'information.

Comme le titre de l'ouvrage l'indique, la physico-chimie n'a pas été traitée. En raison de l'importance du développement de ce domaine et de certaines contraintes éditoriales, il a été jugé plus pertinent que les étudiants se reportent, dans ces conditions, vers des livres spécialisés facilement accessibles.

Pour terminer ces quelques lignes, l'auteur tient à exprimer toute son amitié, sa gratitude et ses chaleureux remerciements à Messieurs Géo BARBIER et François CHAU, Maîtres de Conférences à l'Université Denis Diderot à Paris : d'abord, à Monsieur Géo BARBIER, pour les discussions pédagogiques toujours fructueuses et qui ont été utiles pour la rédaction de certains points de cet ouvrage, et ensuite, à Monsieur François CHAU, pour l'important et minutieux travail de relecture qu'il a effectué, sans oublier les excellents conseils qu'il a prodigués avec beaucoup de générosité.

Sommaire

PREMIÈRE PARTIE :

MOLÉCULES ET ENTITÉS RÉACTIVES

Chapitre 1

Les atomes et leurs types de liaisons en chimie organique

Sommaire :

Remarque importante : ce chapitre ne constitue qu'un rappel du cours d'atomistique. Les lois de remplissage des cases quantiques sont considérées connues.

Un complément à ce chapitre concernant les orbitales atomiques et moléculaires (liantes, anti-liantes, non liantes, HOMO et LUMO) est donné dans la section 14.7.

1.1 L'atome de carbone

L'élément « carbone » est situé dans le milieu de la seconde période du **tableau de *Mendéléiev*** (tableau 1.1) entre le bore (**B**) et l'azote (**N**).

Familles → / périodes ↓	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1	1,008 $_1$H							4 $_2$He
2	6,94 $_3$Li	9,01 $_4$Be	10,81 $_5$B	12,01 $_6$C	14,01 $_7$N	16 $_8$O	19 $_9$F	20,18 $_{10}$Ne
3	22,99 $_{11}$Na	24,31 $_{12}$Mg	26,98 $_{13}$Al	28,09 $_{14}$Si	30,97 $_{15}$P	32,06 $_{16}$S	35,45 $_{17}$Cl	39,95 $_{18}$Ar

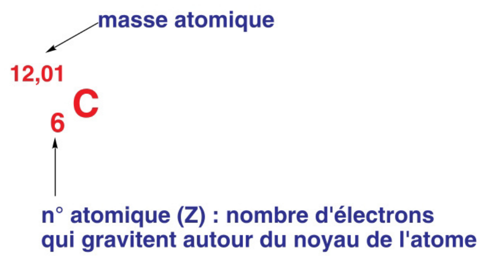


Tableau 1.1

Le carbone appartient à la 4e famille des éléments. Son numéro atomique, (**Z**), est 6 ; il possède donc 6 électrons e$^-$ (deux sur la couche 1, et quatre sur la couche 2) qui gravitent autour du noyau, lequel est constitué de 6 protons chargés positivement ce qui confère la neutralité électrique de l'atome. Sa configuration électronique est :

$$\mathbf{1\ s^2\ 2\ s^2\ 2\ p^2}$$

L'isotope naturel ^{13}C non radioactif, froid, est le plus abondant, avec environ 1% de la quantité du ^{12}C. Il contient dans le noyau de l'atome 6 protons et un neutron. L'isotope ^{14}C, radioactif ou chaud, à l'état de traces dans la nature, contient dans le noyau un neutron supplémentaire par rapport à ^{13}C (6 protons et 2 neutrons).

Rappel : les isotopes d'un même élément ont un même nombre de protons et d'électrons ce qui assure la neutralité électrique de l'atome, mais se différencient par le nombre de neutrons présents dans le noyau de l'atome à côté des protons. Comme leur nom l'indique, les neutrons ne portent aucune charge électrique, mais possèdent une masse égale à celle du proton. Ce qui explique la variation de la masse atomique (^{12}C,^{13}C, ^{14}C).

La 8e famille des éléments du tableau de ***Mendéléiev*** regroupe les gaz nobles ou rares : hélium (He), néon (Ne), krypton (Kr), xénon (Xe) et radon (Rn). Ce sont des éléments inertes chimiquement qui ne peuvent ni perdre ni gagner des électrons et sont les plus stables. Les éléments des autres familles sont actifs chimiquement car ils perdent ou gagnent des électrons en formant des liaisons dans les réactions afin d'atteindre la

configuration électronique du gaz rare qui leur est le plus proche, de numéro atomique Z plus faible ou plus élevé, ce qui les stabilise.

Pour la plupart des éléments de la seconde période, la stabilité est donc acquise lorsque 8 électrons sont présents sur la couche 2 (ce qui correspond à la configuration électronique stable du néon 1 s^2, $2s^2$, 2 p^6, Z = 10). C'est **la règle dite de l'octet**, soit 4 doublets d'électrons sur la couche externe de l'atome.

La position centrale du carbone avec Z = 6 dans le tableau de ***Mendéléiev*** (figure 1.1) nécessiterait a priori, qu'il perde ou gagne 4 électrons pour obtenir respectivement les configurations des gaz rares les plus proches $_2$He (hélium) ou $_{10}$Ne (néon), devenant ainsi des ions C^{4+} ou C^{4-}. Cette éventualité est impossible car elle suppose un apport très important d'énergie peu compatible avec la nature des réactions de la chimie organique.

Une autre solution qui permet à l'atome de carbone de parvenir à la configuration électronique du néon est la mise en commun de ses quatre électrons de la couche 2 avec d'autres éléments comme l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, les halogènes, pour n'en citer que les plus classiques, ou d'autres atomes de carbone, en formant ainsi **quatre liaisons dites covalentes**, comme dans le méthane, CH_4. Réciproquement, les éléments ainsi liés au carbone mettent eux aussi en commun leurs propres électrons avec le carbone. Cette réciprocité des éléments dans la mise en commun d'électron(s) lors de la formation des liaisons covalentes leur permet d'obtenir chacun une configuration de gaz rare : ainsi, par exemple, l'hydrogène $_1$H, gagne un électron et obtient la configuration de l'hélium, $_2$He, et le fluor, $_9$F, celle du néon, $_{10}$Ne.

On remarquera que la configuration électronique du carbone est différente selon qu'il est dans son état fondamental, non lié, ou au contraire, partie d'une molécule, formant alors quatre liaisons covalentes (figures 1.1 et 1.2).

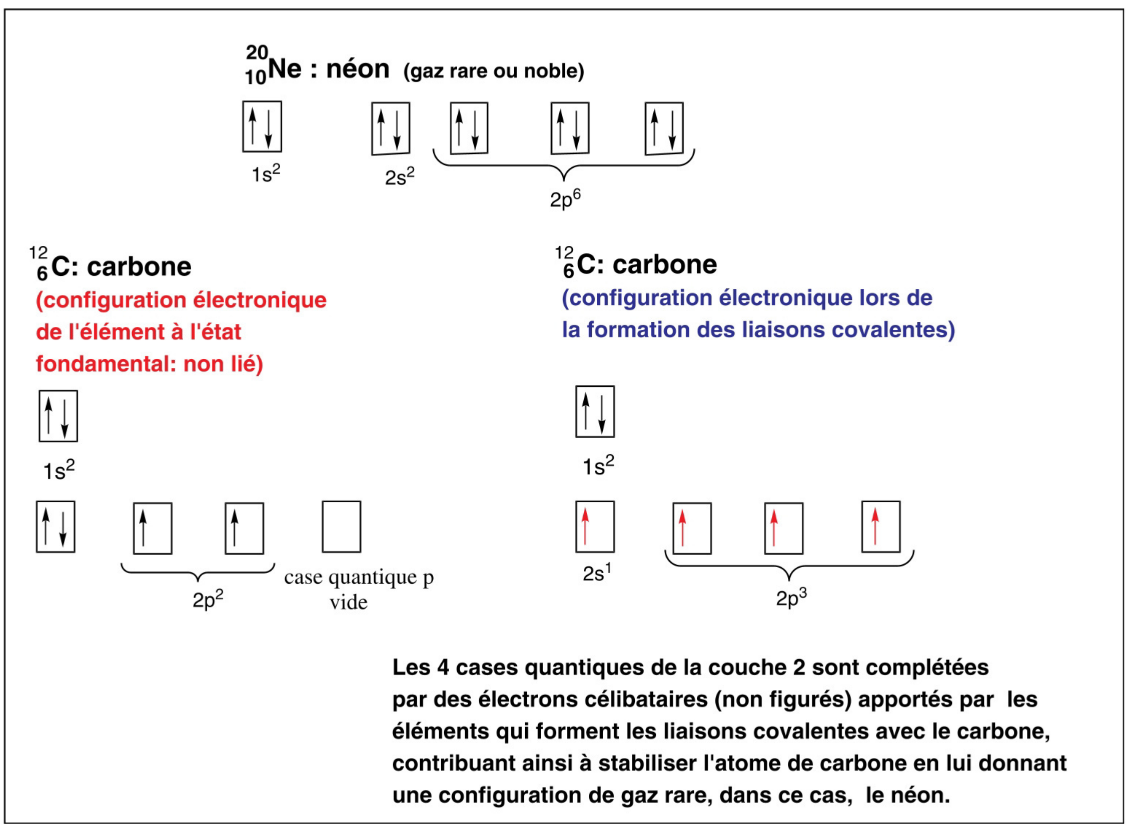


Figure 1.1

Rappel : une case quantique figurée par un petit rectangle ne peut pas recevoir plus de deux électrons de même type « s » ou « p » (pour les deux premières couches). Tous les électrons d'un atome sont disposés dans des cases quantiques où ils sont seuls, électrons dits « célibataires » ou par deux, électrons dits « appariés » formant une paire ou un doublet d'électrons. Dans ce dernier cas, ils ont des spins contraires représentés par des flèches inversées, ce qui signifie que leurs rotations par rapport à leurs axes de symétrie sont inversées.

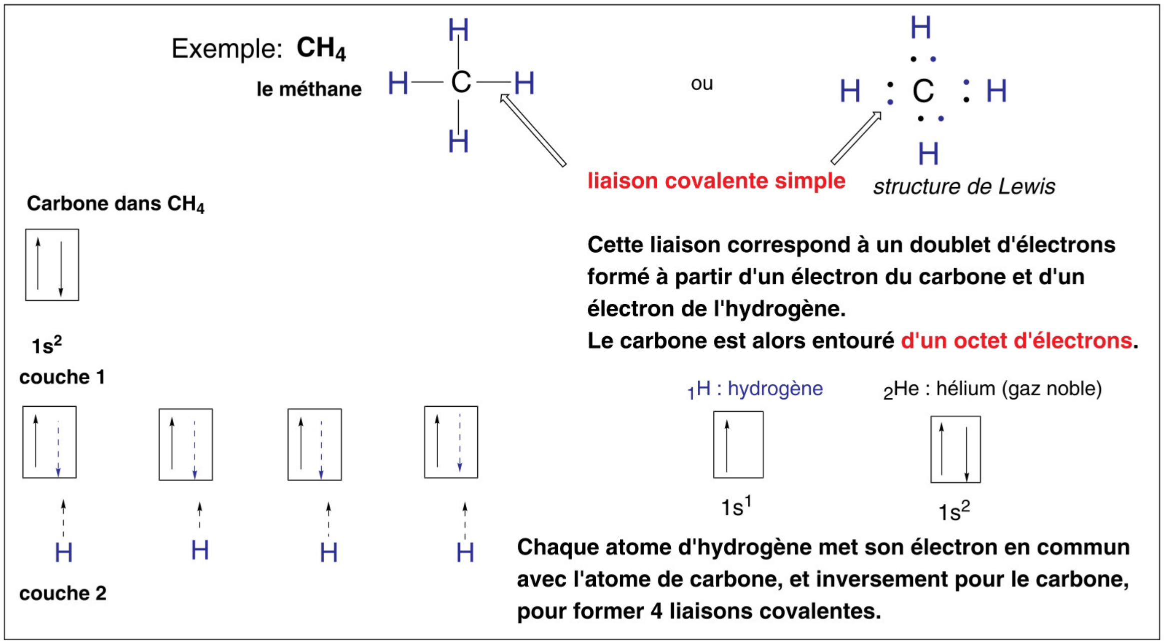


Figure 1.2

Une liaison covalente, symbolisée par un trait, résulte donc de la mise en commun d'un électron célibataire par chaque atome qui la constitue, ces deux électrons définissent **le doublet de liaison**. Il est possible qu'un élément, comme l'oxygène ou l'azote, mette en commun plusieurs de ses électrons avec le carbone, créant ainsi des doubles (2 doublets = 4 électrons) ou triples liaisons (3 doublets = 6 électrons), chaque liaison gardant un caractère covalent.

Comme la figure 1.2 le montre, le méthane est constitué d'un atome de carbone lié par quatre liaisons covalentes aux quatre atomes d'hydrogène. Le carbone obtient ainsi 8 électrons (octet d'électrons) sur sa seconde couche (comme le néon) et chacun des hydrogènes acquiert par sa liaison au carbone un électron ce qui lui donne la configuration électronique de l'hélium.

Le carbone peut aussi former des liaisons ioniques avec les métaux alcalins (sodium, potassium et lithium). Dans ce cas, le carbone forme trois liaisons covalentes ce qui lui apporte trois fois un électron, et le métal lui transfère le quatrième électron (règle de l'octet) : le métal, neutre dans son état fondamental, ayant perdu un électron devient un cation métallique M^+. Ce 4ᵉ électron fourni ainsi au carbone, sans mise en commun réciproque comme dans les liaisons covalentes, le transforme alors en un anion, groupe qui porte une charge négative sur ce carbone et appelé **carbanion** (figure 1.3) (§ 6.13).

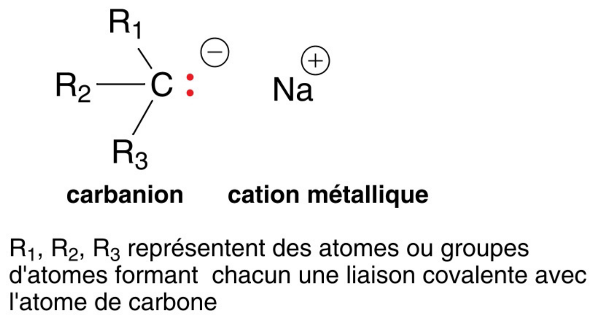


Figure 1.3

1.1.1 – Les orbitales atomiques (voir aussi § 14.1)

L'orbitale d'un électron dans un atome est le lieu géométrique de l'espace où il existe une très forte probabilité de le trouver. Le carbone et les autres éléments de la seconde période sont constitués de deux types d'électrons : électrons « s » et électrons « p ». Les éléments de la première période, hydrogène et hélium ne possèdent que des électrons « s ».

Les orbitales atomiques des électrons « **s** » (figure 1.4) sont décrites par des **sphères centrées sur le noyau de l'atome**, que cet électron soit 1s (première couche correspondant à l'hydrogène, $1s^1$, avec un seul électron, et à l'hélium, « $1s^2$ », avec deux électrons, ou « 2s », correspondant alors aux électrons « s » de la seconde couche (lithium, béryllium, bore, carbone, azote, oxygène, fluor, néon) et dont le nombre n'excède pas deux (remplissage d'une seule case quantique par couche).

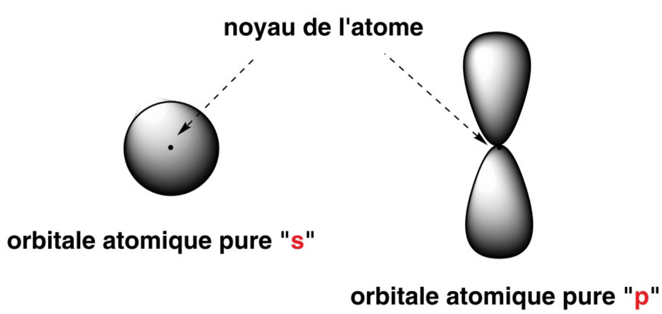


Figure 1.4

Par contre, les orbitales atomiques des électrons « **p** » sont représentées par **deux lobes symétriques par rapport au noyau de l'atome**. Ces électrons « p » ne sont présents qu'à partir de la couche 2 où ils n'excèdent pas le nombre de 6.

1.1.2 – Les orbitales hybridées du carbone

Lorsque le carbone forme des liaisons covalentes avec d'autres atomes, les électrons de la seconde couche « $2s^2\,2p^2$ » présents à l'état fondamental dans deux cases quantiques, une « s » et deux « p », se répartissent dans les quatre cases quantiques qui constituent la couche 2, **une « s » et trois « p » et deviennent « $2s^1\,2p^3$ »** (figure 1.2).

Selon la nature des liaisons créées entre le carbone, et d'autres atomes, le carbone est dit dans l'état d'hybridation « sp^3 » (quatre liaisons simples), « sp^2 » (deux liaisons simples et une double liaison) ou sp (une liaison simple et une triple liaison).

Une liaison entre atomes correspond à un recouvrement des orbitales des deux électrons mis en commun formant ainsi une orbitale moléculaire. Si ce recouvrement est coaxial, la liaison est dite **σ (sigma)**. S'il est latéral, la liaison ainsi créée est dite **π (pi)** (voir la figure 1.9).

1.1.2a – L'hybridation sp^3

Dans le cas où un atome de carbone forme **4 liaisons simples σ** avec d'autres atomes, celui-ci est dans l'état d'hybridation « **sp^3** ». **Les 4 électrons de la seconde couche deviennent hybrides (entre « s » et « p ») et leurs 4 orbitales deviennent hybridées. Elles sont représentées par deux lobes dissymétriques** (figure 1.5) **centrés sur le noyau de l'atome**.

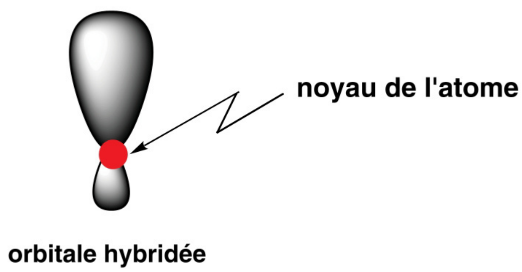


Figure 1.5

Les quatre axes de symétrie de ces orbitales hybridées du carbone font entre eux des **angles dièdres égaux** de **109° 28'**. Le noyau du carbone est au centre de la représentation (figure 1.6). On parle alors de $C_{\text{tétraèdral}}$.

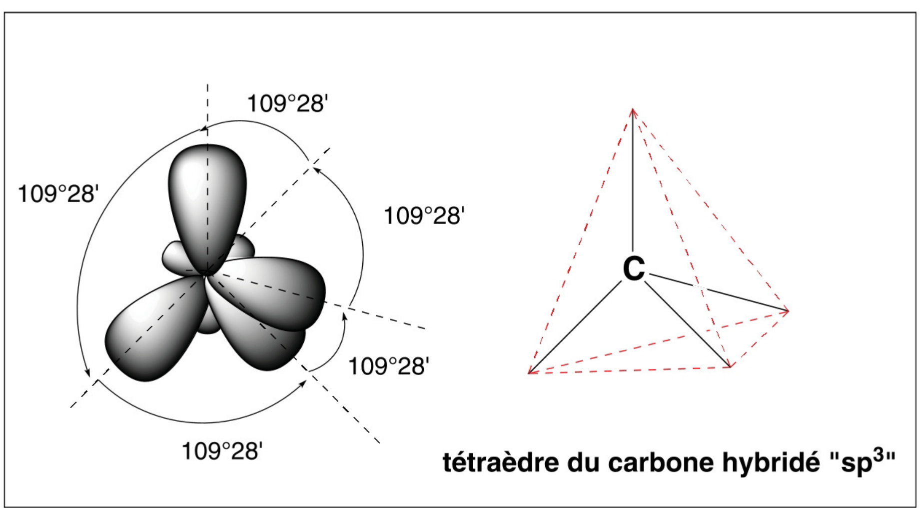


Figure 1.6

Ce type d'hybridation est celui du carbone dans le méthane CH_4 : 4 liaisons σ équivalentes sont formées par recouvrement des 4 orbitales hybridées « sp^3 » du carbone avec

les 4 orbitales « s » sphériques de 4 atomes d'hydrogène formant un système tétraédrique (figure 1.7).

Outre le méthane, cette hybridation du carbone se retrouve dans tous **les alcanes de formule générale C_nH_{2n+2}** comme l'éthane C_2H_6, le propane C_3H_8, le butane C_4H_{10}, etc.

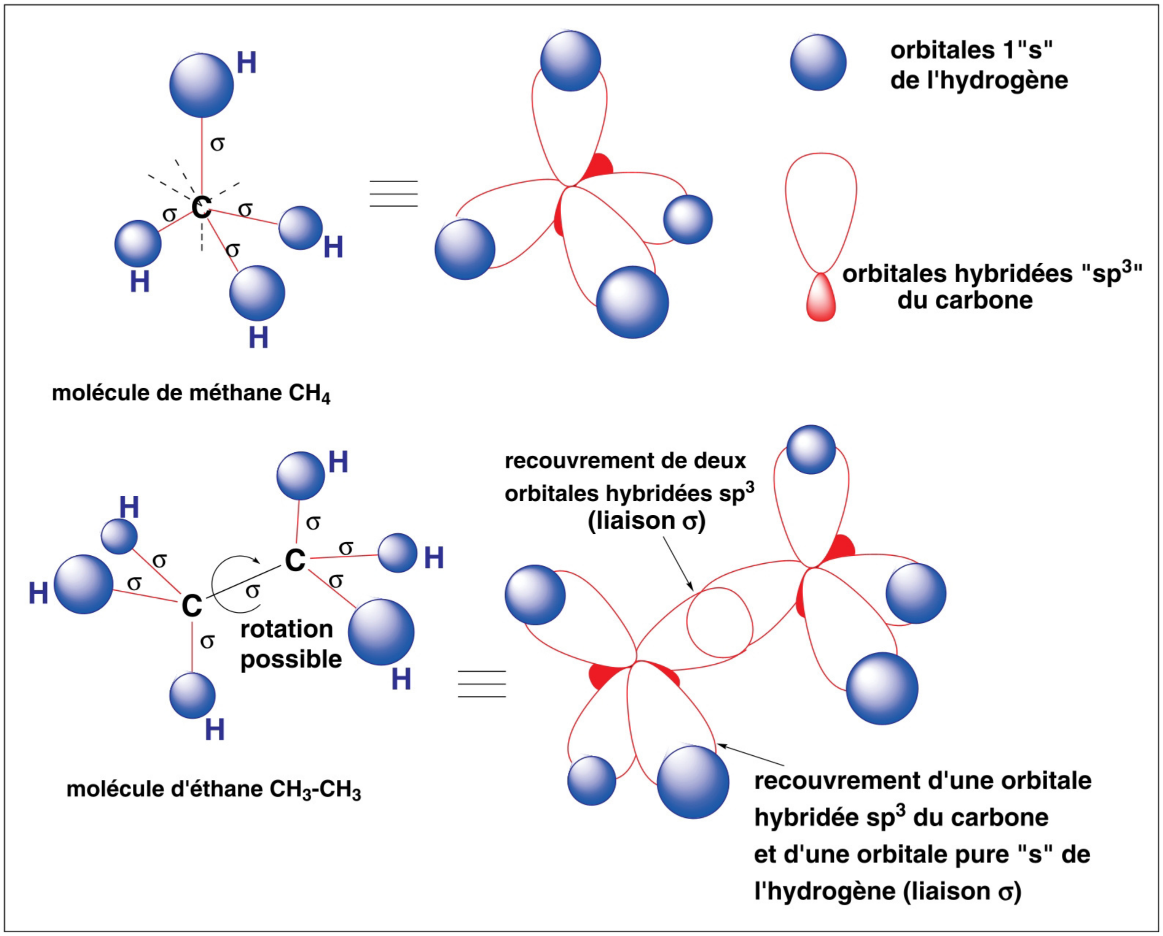


Figure 1.7

Il y a libre rotation autour des liaisons simples σ, ce qui permet à deux groupes carbonés adjacents de tourner l'un par rapport à l'autre, comme les deux groupes méthyles dans la molécule d'éthane CH_3-CH_3.

1.1.2b – L'hybridation « sp² »

Dans ce type d'hybridation des orbitales atomiques du carbone, **une seule orbitale « p »** de la couche 2 **reste pure**, elle est donc figurée comme une haltère symétrique. **Les 3 autres orbitales sont hybridées « sp² » à partir de l'orbitale « s » et des deux orbitales « p » restantes** (figure 1.8).

Les 3 orbitales hybridées « sp² » sont équivalentes, leurs axes de symétrie sont coplanaires et font entre eux des angles de 120°. L'orbitale « p » pure se situe de part et d'autre de ce plan, et **son axe lui est perpendiculaire**.

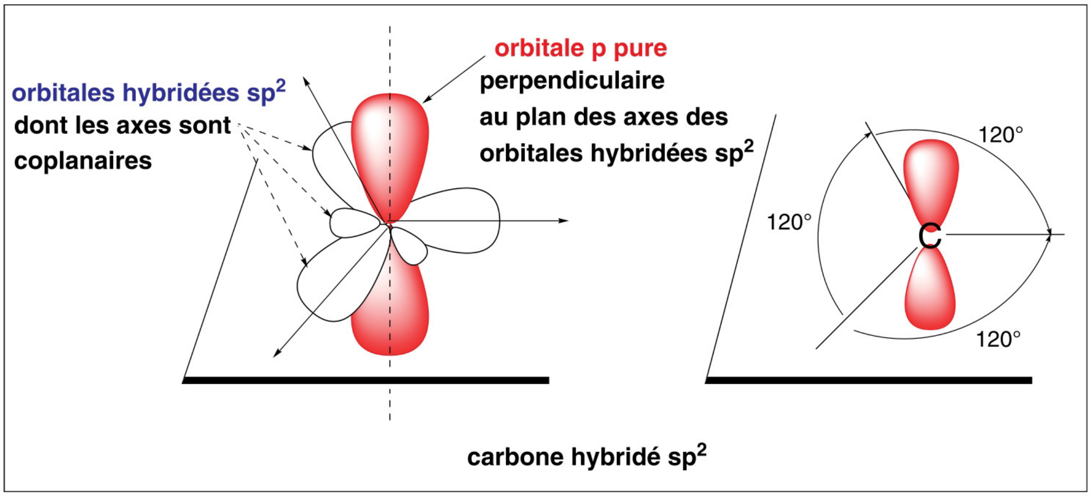


Figure 1.8

Ce type d'hybridation est caractéristique des doubles liaisons entre carbones >C=C<, entre C et O dans le groupe carbonyle >C=O, et ses analogues, >C=S (thione) et >C=N- (imine, groupe présent aussi dans les hydrazones, >C=N-N< et semi-carbazones, >C=N-NH-CO-N< et oximes, >C=N-OH). Le carbone est alors dit $C_{trigonal}$.

Dans l'éthylène (figure 1.9), chaque atome de carbone de la double liaison est hybridé « sp^2 » et forme:

- **trois liaisons σ,** deux avec l'hydrogène et une avec l'autre carbone,
- **une liaison π, par recouvrement** <u>**latéral**</u> **des deux orbitales p** pures des deux atomes de carbone hybridés « sp^2 » (remarque : ce recouvrement n'a pas été réalisé dans la figure 1.9 pour des raisons de lisibilité).

La double liaison est donc formée d'une liaison σ et d'une liaison π (soit, en tout, <u>4 électrons</u>). **La molécule est plane (les noyaux des deux carbones et des quatre hydrogènes dans l'éthylène sont coplanaires) et les angles de liaisons sont de 120°**.

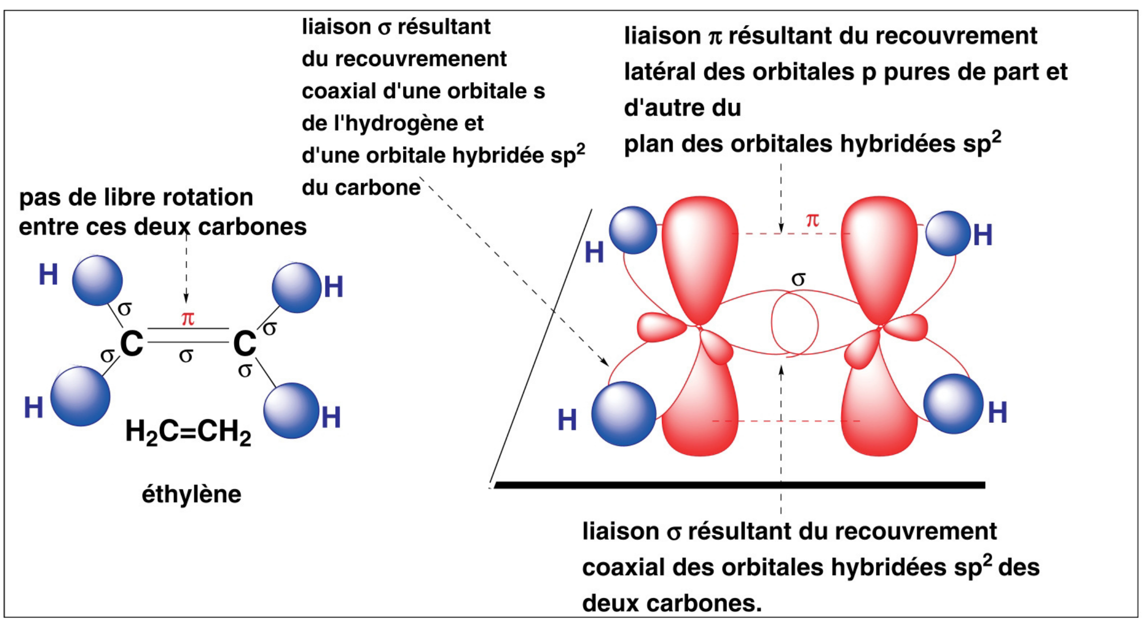


Figure 1.9

Les doubles liaisons représentent des régions de la molécule à forte densité électronique. Elles seront donc très facilement attaquées, en particulier, par des entités chargées positivement telles que H^+, le proton, provenant par exemple d'acides hydrohalogénés (formule générale HX avec X = halogène, comme dans HCl, HBr) ou d'un carbone chargé positivement appelée carbocation (§ 6.11).

Cette attaque pourra s'effectuer sur chaque face du plan « sp^2 » ce qui peut conduire, dans certains cas, à deux composés différents par leur représentation dans l'espace (voir les réactions d'addition sur les doubles liaisons, chapitre 10).

En raison du recouvrement latéral des orbitales « p » pures (liaison π), **les doubles liaisons sont bloquées**, **il n'y a plus libre rotation entre les carbones hybridés « sp^2 »** <u>dans les conditions dites normales</u> (température de 25 °C, 1 atm). Toutefois, sous l'action d'un rayonnement ultraviolet, ou de température élevée, ce qui correspond à un fort apport d'énergie à la molécule, le recouvrement latéral des orbitales « p » n'est plus assuré et une rotation autour de la liaison σ devient possible (ce mécanisme est à la base du phénomène de la vision).

1.1.2c – L'hybridation « sp »

Lorsque le carbone est dans l'état d'hybridation « sp » (figure 1.10), **deux orbitales p pures sont accompagnées de deux orbitales hybridées « sp » équivalentes** et formées à partir de l'orbitale « s » et de la troisième orbitale « p » de la couche 2 du carbone.

- **Les axes des deux orbitales « sp » sont colinéaires.**
- **Les axes des deux orbitales « p » pures sont perpendiculaires entre eux et à l'axe commun des orbitales hybridées « sp ».**

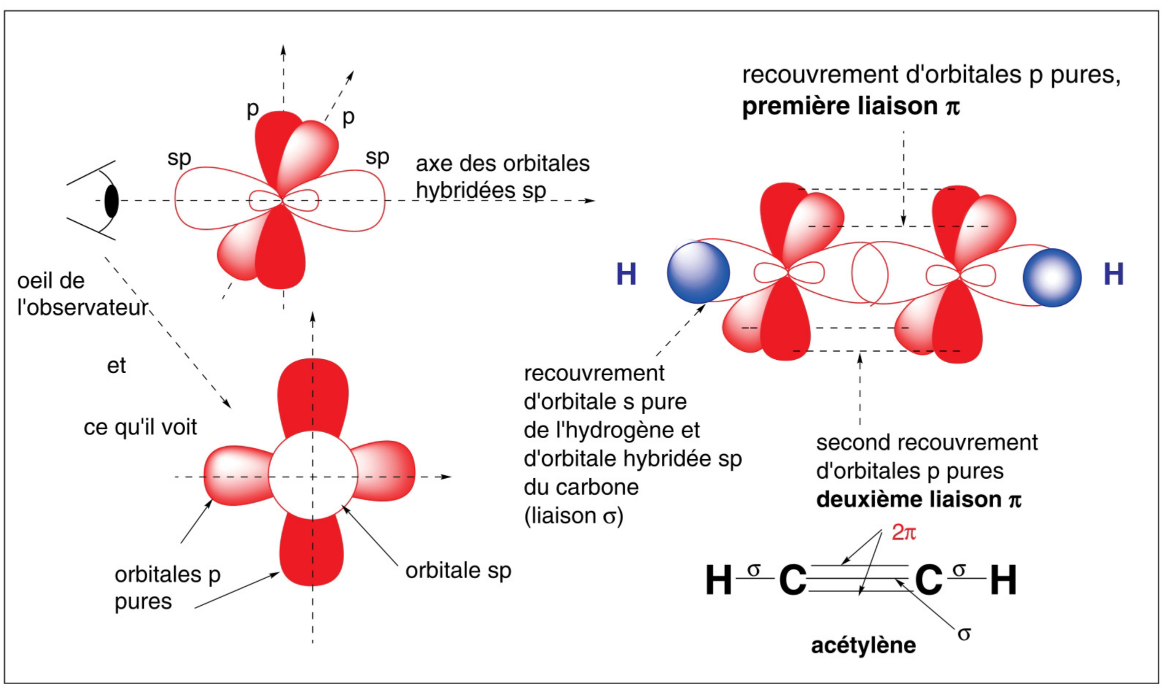


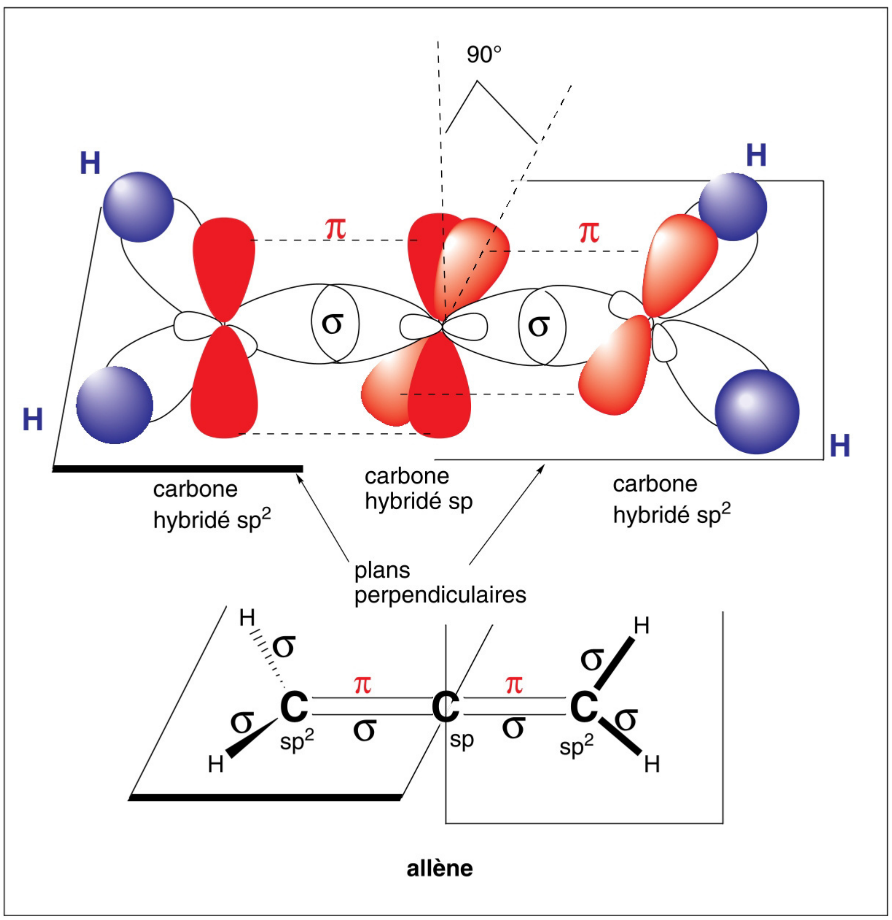
Figure 1.10

Le carbone ainsi hybridé, forme **deux liaisons σ et deux liaisons π** ce qui conduit dans l'acétylène HC≡CH (2 carbones hybridés « sp » liés) à une triple liaison (**<u>soit six électrons</u>**). Cette forte concentration d'électrons a pour conséquence, comme pour les doubles liaisons, l'attaque des entités chimiques pauvres en électrons, dont H^+ et les carbocations (groupes dont un carbone porte une charge positive).

Outre l'acétylène, ce type d'hybridation du carbone se retrouve dans tous les alcynes de formule générale, C_nH_{2n-2}, comme le propyne, C_3H_4, le butyne, C_4H_6, etc., et la fonction nitrile -C≡N. Un cas particulier concerne l'allène qui ne possède pas de triple liaison.

1.1.3 – L'allène $CH_2=C=CH_2$ et ses dérivés

Dans l'allène, (figure 1.11), le carbone central est hybridé « sp » et les deux autres « sp^2 ». Ces derniers définissent **deux plans perpendiculaires entre eux** puisque les axes des deux orbitales « p » pures du carbone central sont perpendiculaires entre eux.



Note : il existe encore d'autres cas semblables à l'allène. Ainsi, les cétènes et les carbodiimides ont aussi un carbone « sp » avec deux doubles liaisons de part et d'autre.

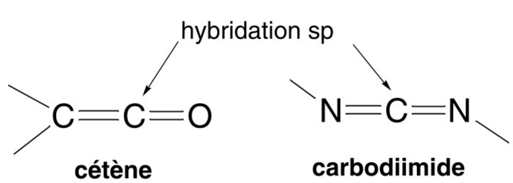


Figure 1.11

1.2 L'oxygène (configuration électronique et types de liaisons)

La configuration électronique de l'oxygène $_8O$ est $\mathbf{1s^2\ 2s^2\ 2p^4}$ (figure 1.12) :

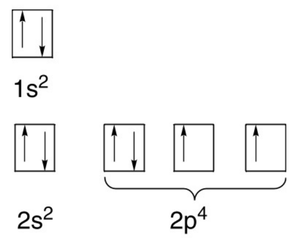


Figure 1.12

Cet élément peut donc former deux liaisons covalentes avec d'autres éléments pour acquérir la configuration électronique du néon (Z = 10). Dans l'eau, H_2O, chaque atome d'hydrogène met son électron célibataire en commun avec un électron de la couche 2 de l'oxygène (figure 1.13). Les orbitales « p » pures de l'oxygène faisant entre elles un angle de 90°, on devrait, *a priori*, observer le même angle entre les deux liaisons OH de la molécule d'eau. En fait, cet angle est de 104°. Cette augmentation de l'angle de liaison ne peut pas être la conséquence de la répulsion entre les deux atomes d'hydrogène qui portent chacun une charge partielle positive, car elle est trop élevée.

L'explication réside dans une hybridation de « type $\mathbf{sp^3}$ » de géométrie tétraédrique, des orbitales des électrons de la couche 2 de l'oxygène. Deux des quatre orbitales hybridées contiennent une paire d'électrons et les deux autres, un électron célibataire, comme le représente le schéma suivant:

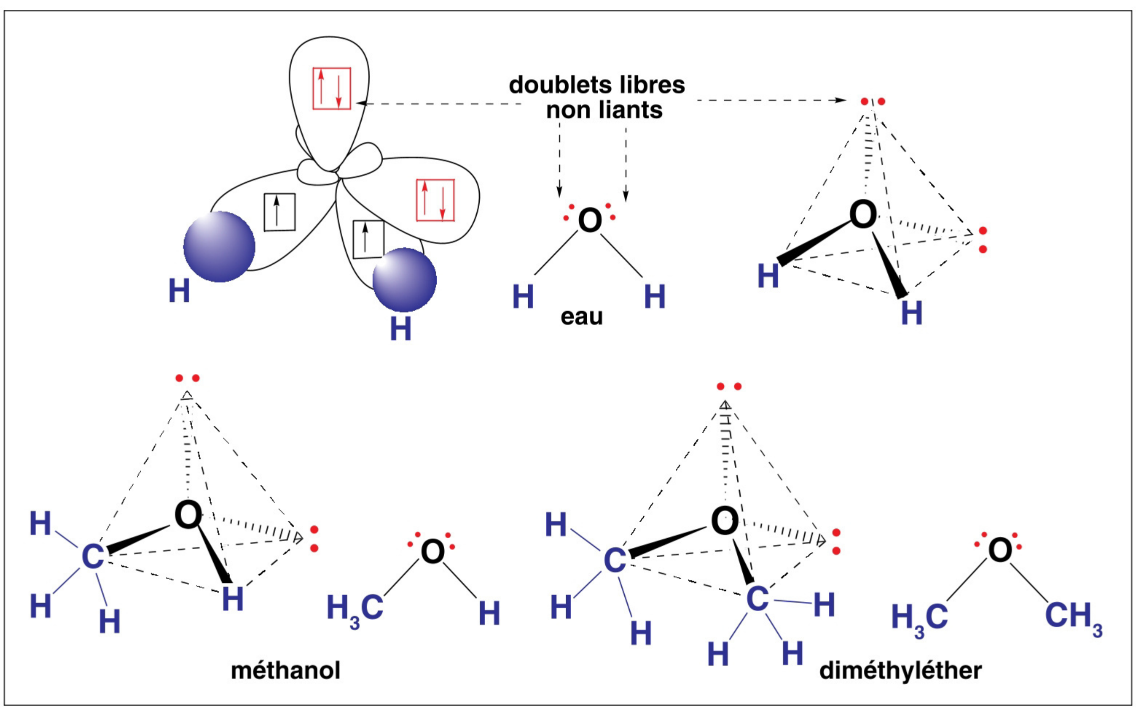


Figure 1.13

Cette structure se retrouve dans les alcools R-O-H, et les éthers R-O-R' où R et R' représentent des groupes hydrocarbonés (par exemple alkyles: CH_3, méthyle, C_2H_5, éthyle, C_3H_7, propyle...).

Lorsque l'oxygène forme une double liaison, comme dans le groupe carbonyle >C=O, il est alors dans un état d'hybridation de « type $\mathbf{sp^2}$ » (comme le carbone qui l'accompagne), et il existe alors 3 orbitales hybridées, dont deux d'entre elles contiennent chacune une paire d'électrons et la troisième un électron célibataire; elles sont accompagnées d'une orbitale « p » pure dont l'axe est perpendiculaire au plan défini par les trois axes des orbitales « hybridées », comme dans le formaldéhyde (figure 1.14).

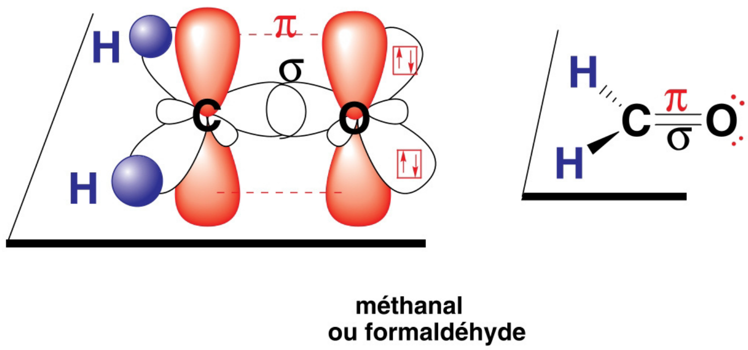


Figure 1.14

1.3 L'azote (configuration électronique et types de liaisons)

La configuration électronique de l'azote, $_7N$, est $\mathbf{1s^2\ 2s^2\ 2p^3}$ (figure 1.15).

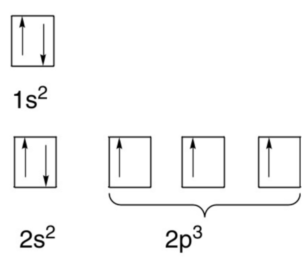


Figure 1.15

Lorsque l'azote forme 3 liaisons simples comme dans l'ammoniac NH_3 ou les amines (R-NH_2, primaires, R-NH-R', secondaires, ou R-N(R")-R', tertiaires où R, R', R" représentent des groupes carbonés), il est alors dans l'état d'hybridation de « type $\mathbf{sp^3}$ », tétraèdrique (figure 1.16). Trois orbitales hybridées contiennent chacune 1 électron célibataire et la quatrième, hybridée elle aussi, contient <u>une paire</u> d'électrons (doublet libre non liant).

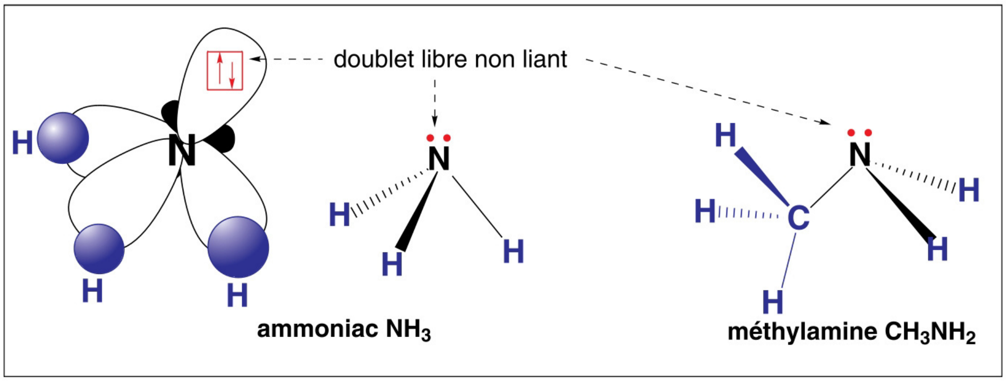


Figure 1.16

Lorsque l'azote forme une double liaison et une liaison simple comme dans les imines >C=N-R', les oximes >C=N-OH..., il est alors dans l'état d'hybridation de « type $\mathbf{sp^2}$ » : deux des trois orbitales hybridées contiennent chacune un électron célibataire, et la troisième, <u>une paire d'électrons</u> (figure 1.17). Il reste donc une orbitale « p » pure contenant un électron, dont l'axe est perpendiculaire au plan défini par les axes des trois orbitales hybridées. Comme pour l'oxygène, cet électron « p » permet la formation de la liaison $\boldsymbol{\pi}$ avec un atome de carbone hybridé « sp^2 » :

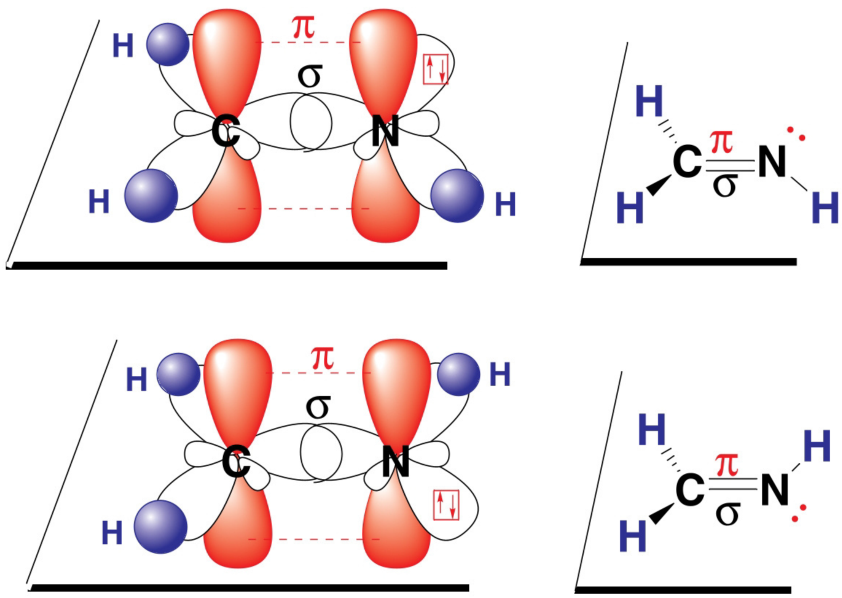


Figure 1.17

Lorsque l'azote forme une triple liaison avec un carbone pour créer une fonction nitrile -C≡N, il est alors dans l'état d'hybridation de **type « sp »**. Une orbitale hybridée de l'azote contient un doublet d'électrons libres (doublet libre de l'azote), l'autre orbitale hybridée contient seulement un électron et forme avec une orbitale hybridée « sp » du carbone une liaison $\boldsymbol{\sigma}$. Les deux orbitales « p » pures de l'azote forment avec

celles du carbone les deux liaisons **π** de la fonction nitrile (figure 1.18). Deux exemples sont donnés, l'acide cyanhydrique et l'acétonitrile (ou éthanenitrile).

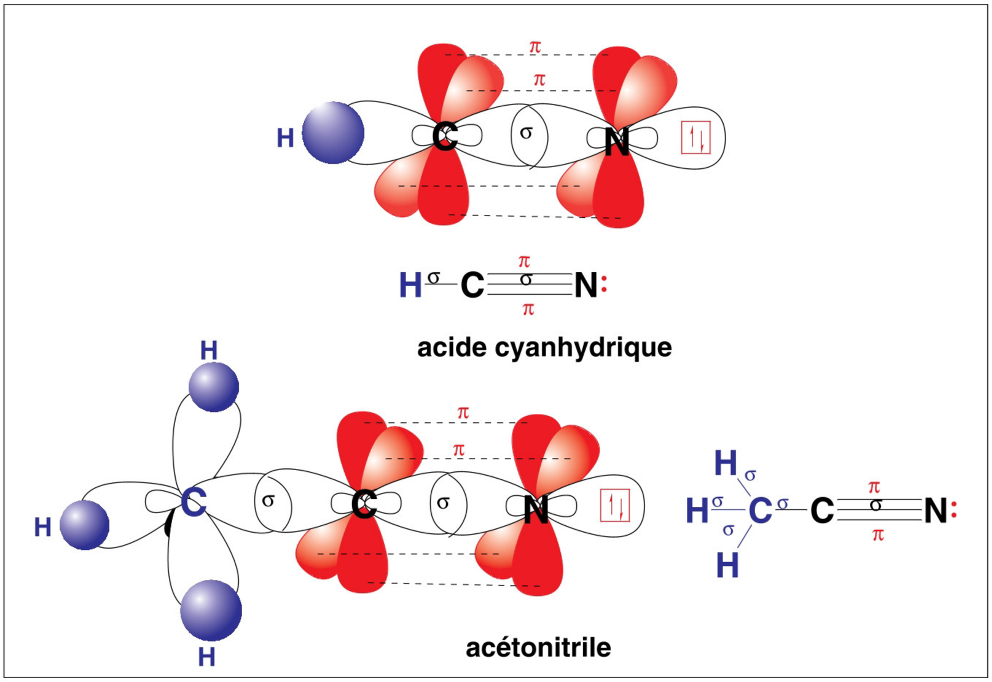


Figure 1.18

Chapitre 2

La molécule : formule brute, formule développée et introduction à la nomenclature

Sommaire :

2.1 La formule brute

La formule brute (ou condensée) indique les différents types d'atomes qui constituent la molécule et leur nombre. Elle est définie à partir de l'analyse élémentaire, de l'analyse pondérale, et de techniques physicochimiques permettant de déterminer la masse moléculaire. Par exemple, l'urée (H_2N-CO-NH_2, formule développée) a pour formule brute, CH_4N_2O, et la propanone ou acétone (CH_3-CO-CH_3, formule développée), C_3H_6O.

2.1.1 – L'analyse élémentaire

L'analyse élémentaire permet de définir les éléments présents (analyse qualitative) autres que le carbone, l'oxygène et l'hydrogène par des réactions spécifiques à chaque élément.

2.1.2 – L'analyse pondérale ou quantitative

L'analyse pondérale ou quantitative permet de définir le pourcentage de chaque élément constituant la molécule à l'exception de l'oxygène. Par exemple, pour un composé constitué de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, une masse *M* d'échantillon est brûlée dans un courant d'oxygène ce qui oxyde tous les atomes de carbone en molécules d'anhydride carbonique CO_2 et les atomes d'hydrogène en molécules d'eau, H_2O.

Pour séparer les molécules de CO_2, H_2O, et d'autres gaz formés à partir de l'azote, des techniques modernes basées sur la chromatographie sont utilisées. Elles permettent aussi d'obtenir directement les pourcentages des différents éléments qui constituent la molécule étudiée. Avant l'utilisation de cette technique, l'anhydride carbonique était piégé à la sortie de l'appareil par la potasse ou la chaux sodée sous forme de carbonates ce qui permettait de déterminer sa masse $\mathbf{m}_{CO_2}$, par différence de masses du piège avant et après l'expérience. Il en est de même de l'eau retenue dans un piège à perchlorate de magnésium, un desséchant, d'où sa masse $\mathbf{m}_{eau}$.

Sachant que la masse atomique de l'hydrogène est 1,008, celle du carbone, 12,01 et celle de l'oxygène, 16,000, la masse moléculaire de H_2O est égale à 18,016 g, et celle de CO_2 de 44,01 g. Il est donc facile de déterminer les pourcentages de chacun des éléments dans l'échantillon *M*.

$$\text{masse d'hydrogène dans l'échantillon} = m_{H_2O} \times \frac{2,016}{18,016}$$

$$\text{\% d'hydrogène dans l'échantillon} = \frac{\text{masse d'hydrogène dans l'échantillon}}{\text{masse totale de l'échantillon } (M)} \times 100$$

$$\text{masse de carbone dans l'échantillon} = m_{CO_2} \times \frac{12,01}{44,01}$$

$$\text{\% de carbone dans l'échantillon} = \frac{\text{masse de carbone dans l'échantillon}}{\text{masse totale de l'échantillon } (M)} \times 100$$

Pour une molécule constituée uniquement de C, H et O, le pourcentage d'oxygène est déterminé par différence (100 - %H - %C).

Par exemple, 0,101 g d'un composé constitué de carbone, d'hydrogène et d'oxygène est soumis à l'analyse quantitative. Sa combustion fournit 0,73 g d'eau et 0,18 g de CO_2.

La masse d'hydrogène dans l'échantillon est donc : 0,73 x 2,016 / 18,016 = 0,00816 g, et la masse de carbone : 0,18 x 12,01 / 44,01 = 0,0491 g. Le pourcentage d'hydrogène dans l'échantilon est donc : 100 x 0,00816 / 0,101 = 8,08 %. Le pourcentage de carbone est : 100 x 0,0491 / 0,101 = 48,51 %. Le pourcentage d'oxygène est donc : 100 – 8,08 – 48,51 = 43,41 %.

Le rapport entre les nombres d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène est donc :

pour C : 48,51 / 12,01 = 4,03, pour H : 8,08 / 1,008 = 8,01,

et pour l'oxygène : 43,41 / 16 = 2,71.

Si l'on considère qu'il y a 1 atome d'oxygène dans la molécule, le rapport devient pour C : 4,03 / 2,71 = 1,49 et pour H : 8,01 / 2,71 = 2,96. Aux erreurs d'expérience près, on peut dire qu'il existe un rapport C / H / O = 1,5 / 3 / 1. Le nombre d'atomes étant toujours un nombre entier, le rapport devient C / H / O = 3 / 6 / 2 soit une formule possible : $C_3H_6O_2$ avec une masse moléculaire M = 74,08 g, mais le rapport entre C / H / O est le même pour $C_6H_{12}O_4$ (avec M =148,16) et pour tout autre multiple de $C_3H_6O_2$ ($C_6H_{12}O_4$, $C_{12}H_{24}O_8$...).

Comme le montre l'exemple indiqué ci-dessus, pour déterminer la formule exacte, il est nécessaire de connaître la masse moléculaire de l'échantillon.

Plusieurs méthodes anciennes existent. Il s'agit de la cryoscopie ou de l'ébullioscopie, toutes deux sont basées sur la variation respective du point de fusion Δ F °C ou d'ébullition Δ Eb °C d'un liquide lorsqu'on y ajoute en solution une quantité définie d'une molécule de masse M. Ces méthodes ne sont plus utilisées. Elles sont remplacées par la spectrométrie de masse. Le spectromètre de masse est un appareil qui permet d'obtenir dans la plus grande majorité des cas, à partir d'une quantité infinitésimale de substance à analyser, très inférieure à 1 mg, à la fois la masse moléculaire de l'échantillon mais aussi des informations importantes sur la structure de la molécule.

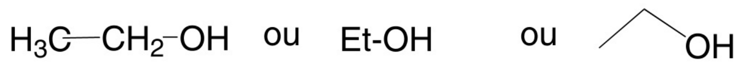
2.2 La formule développée

En plus de la formule brute, la formule développée indique la nature des liaisons interatomiques, ce qui permet de connaître le squelette carboné, les différentes fonctions, et, dans certains cas, la disposition relative dans l'espace des divers groupements qui constituent la molécule (voir stéréoisomèrie chapitre 3). On peut remarquer dans les exemples présentés dans la figure 2.1 les différentes possibilités d'écriture des formules développées : dans un premier cas tous les atomes sont représentés par leur symbole, dans le second cas, l'abréviation des groupes comme Me pour méthyle, Et pour éthyle... est utilisée. Enfin, dans le dernier cas, écriture simplifiée, la chaîne carbonée est représentée simplement par des traits simple, double ou triple selon le cas, et seules les fonctions apparaissent.

Exemples :

éthanol:

formule brute: C_2H_6O formule développée: C_2H_5OH



acétone (ou propanone):

formule brute: C_3H_6O formule développée: CH_3-CO-CH_3, Me-CO-Me,

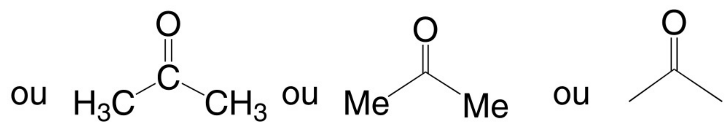


Figure 2.1

La détermination de la formule développée fait appel à différentes techniques physico-chimiques comme **la spectrographie infrarouge** (**IR**) qui indique les fonctions présentes et apporte quelques renseignements sur la nature des groupes carbonés, la spectroscopie dans **l'ultraviolet** (**UV**), plus spécifique des doubles et triples liaisons, la spectrométrie de **résonance magnétique nucléaire** (**RMN**) qui permet de différencier soit les protons (^{1}H *RMN*), soit les carbones, (^{13}C *RMN*) selon leur environnement (en fait, ce sont les ^{13}C qui sont étudiés par cette méthode mais cela n'a pas d'importance, puisque dans la Nature, à chaque ^{12}C est associé du ^{13}C, à environ 1 %).

2.3 Notions générales de nomenclature

Afin de nommer les molécules, des règles très précises ont été élaborées par un organisme international appelé **IUPAC** (**I**nternational **U**nion of **P**ure and **A**pplied **C**hemistry). Quelques unes d'entre elles sont décrites de façon succincte afin d'éclairer les chapitres suivants.

- Alcanes ou hydrocarbures saturés (RH) : composés constitués seulement d'atomes de carbones et d'hydrogènes, de formule générale $\mathbf{C_nH_{2n+2}}$. Tous les carbones sont hybridés « sp^3 ». Toutes les liaisons sont donc des liaisons σ. Les alcanes sont désignés par le suffixe « **ane** » : méthane (CH_4), éthane (C_2H_6), propane (C_3H_8), butane (C_4H_{10}), pentane (C_5H_{12}), hexane (C_6H_{14}), heptane (C_7H_{16}), octane (C_8H_{18})... Ces dénominations supposent que la chaîne de carbones est linéaire, série dite *normale*. Les groupes alkyles correspondants formés par la perte d'un atome d'hydrogène sur un carbone terminal sont appelés respectivement méthyle (CH_3 ou Me), éthyle (C_2H_5 ou Et), *n*-propyle (*n*-C_3H_7 ou *n*-Pr), *n*-butyle (C_4H_9 ou *n*-Bu), . . .

Certains isomères de chaîne sont indiqués par les préfixes *iso* comme l'*iso*propane : le groupe correspondant est appelé *iso*propyle (*i*-propyle ou *i*-Pr). Il existe aussi l'*iso*butane (figure 2.2) qui fournit le groupe *iso*butyle (*i*-butyle ou *i*-Bu) et le groupe *tertio*butyle (*t*-butyle ou *t*-Bu).

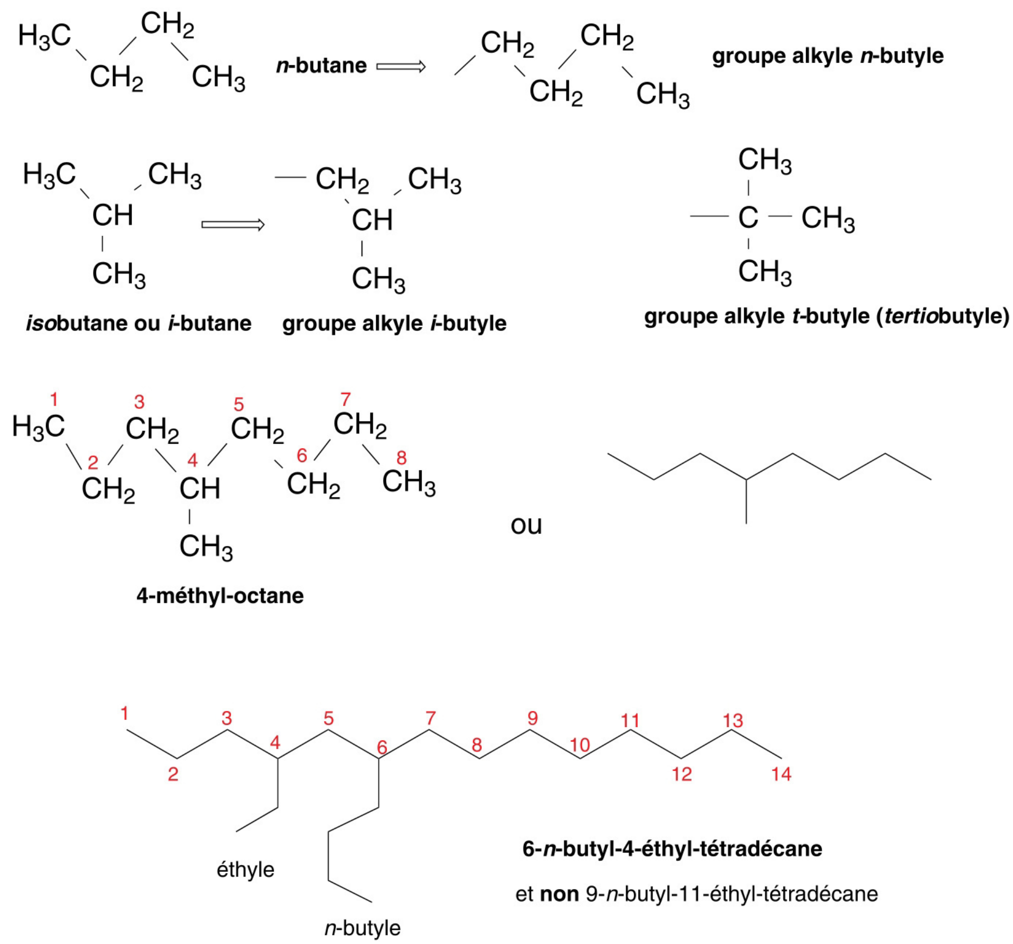


Figure 2.2

Certains alcanes dits ramifiés sont définis à partir de la **chaîne carbonée la plus longue.** Les divers groupes alkyles qui substituent cette chaîne sont indiqués en les faisant précéder de la numérotation des carbones de la chaîne principale auxquels ils sont liés. Ces numéros sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible. Les groupes alkyles sont indiqués sans « e » terminal : le groupe méthyle devient « méthyl » dans la dénomination de la molécule (exemples : 4-méthyl-octane et 6-*n*-butyl-4-éthyl-tétradécane, figure 2.2). Les substituants de la chaîne principale sont nommés selon l'ordre alphabétique de leur première lettre en omettant celles écrites en italique.

- Cycloalcanes : les alcanes cycliques sont simplement désignés par le préfixe « cyclo » suivi du nom de l'alcane linéaire correspondant aux nombres de carbones du cycle : cyclopropane, cyclobutane, cyclohexane, cycloheptane... (figure 2.3).

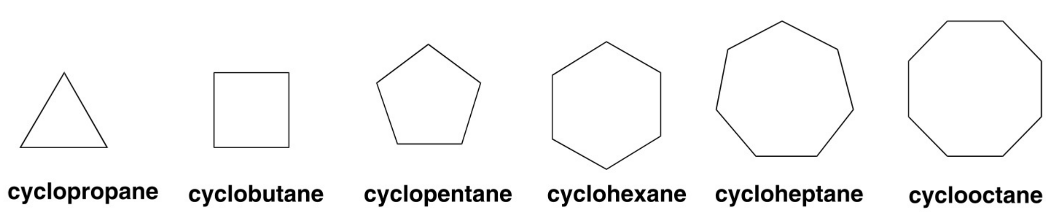


Figure 2.3

- Alcènes, (oléfines), hydrocarbures insaturés et polyinsaturés (polyènes) : ce sont des alcanes dans lesquels une liaison simple C-C a été remplacée par une double liaison. Elle peut donc se trouver à différents endroits de la chaîne carbonée d'où la nécessité d'indiquer le premier carbone hybridé « sp^2 ». On choisit celui qui a le numéro le plus petit dans la chaîne carbonée la plus longue, il est indiqué devant le nom du composé dans lequel le suffixe -ane des alcanes est remplacé par le suffixe **-ène** (exemple : CH_3-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_3$-CH_3 , 3-octène).

Le groupe **vinyle** correspond à –CH=CH_2, le groupe **allyle** à –CH_2-CH=CH_2.

Si un composé est polyinsaturé, c'est un **polyène** : diène, triène, etc, c'est-à-dire qu'il renferme dans sa chaîne carbonée plusieurs doubles liaisons, comme le composé suivant : CH_3-C(C_2H_5)=CH-CH_2-CH_2–CH=CH_2 qui est un diène. Il est nommé en définissant d'abord la chaîne carbonée la plus longue, puis en indiquant par des chiffres, les premiers carbones des insaturations, en les choisissant de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible : 6-méthyl-octa-1,5-diène et non 3-méthyl-octa-3,7-diène.

- Alcynes : si une simple liaison C-C d'un alcane est remplacée par une triple liaison, le carbure correspondant est un alcyne. Le plus simple alcyne est l'acétylène ou éthyne. Donc, pour désigner un alcyne, le suffixe -ane des alcanes est remplacé par le suffixe **-yne** (exemple : CH_3-C≡CH, propyne). De même que pour les alcènes, la position de la triple liaison doit être indiquée par un chiffre suivi d'un tiret (exemple : CH_3-C≡C-$(CH_2)_3$-CH_3, hep-2-yne). Dans le cas du propyne, la numérotation n'est pas nécessaire, car il n'existe pas d'isomère de position. Lorqu'une double et une triple liaison sont présentes dans un composé, il s'agit alors d'un « ényne", et les numéros des carbones sont choisis de telle sorte que leur somme soit la plus faible possible. Un **alcyne terminal** possède une triple liaison à une extrémité de la chaîne carbonée. **L'alcyne interne** a une triple liaison à l'intérieur de la chaîne carbonée, mais non aux extrémités de celle-ci (figure 2.4).

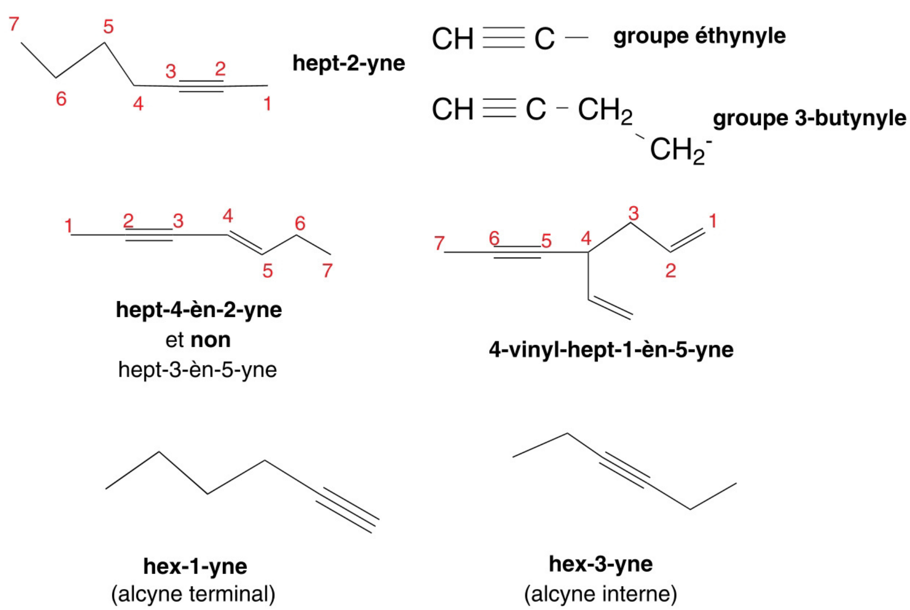


Figure 2.4

- Composés aromatiques carbonés : la définition précise de ce groupe de composés cycliques est donnée au 5.6.9. La plupart de ces composés ont des noms triviaux (noms anciens admis par coutume) comme le benzène, le naphtalène, l'anthracène, le phénanthrène... (figure 2.5, les chiffres indiqués correspondent à la numérotation conventionnelle

des carbones cycliques). Les groupes dérivés de ces composés formés par perte d'un hydrogène cyclique sont les groupes **aryles** comme phényle (Ph), naphtyle, phénanthryle...

Si deux groupes substituent le benzène, ils sont dits en position ***ortho***, ***méta*** ou ***para*** selon qu'ils sont respectivement sur deux carbones adjacents du cycle ou éloignés l'un de l'autre par un carbone ou, enfin, par deux carbones. La substitution d'un hydrogène d'un groupe alkyle comme méthyle par un groupe aryle conduit à un groupe **aralkyle** (ex : groupe alkyle méthyle, $-CH_3$, et groupe aralkyle, benzyle, $-CH_2Ph$).

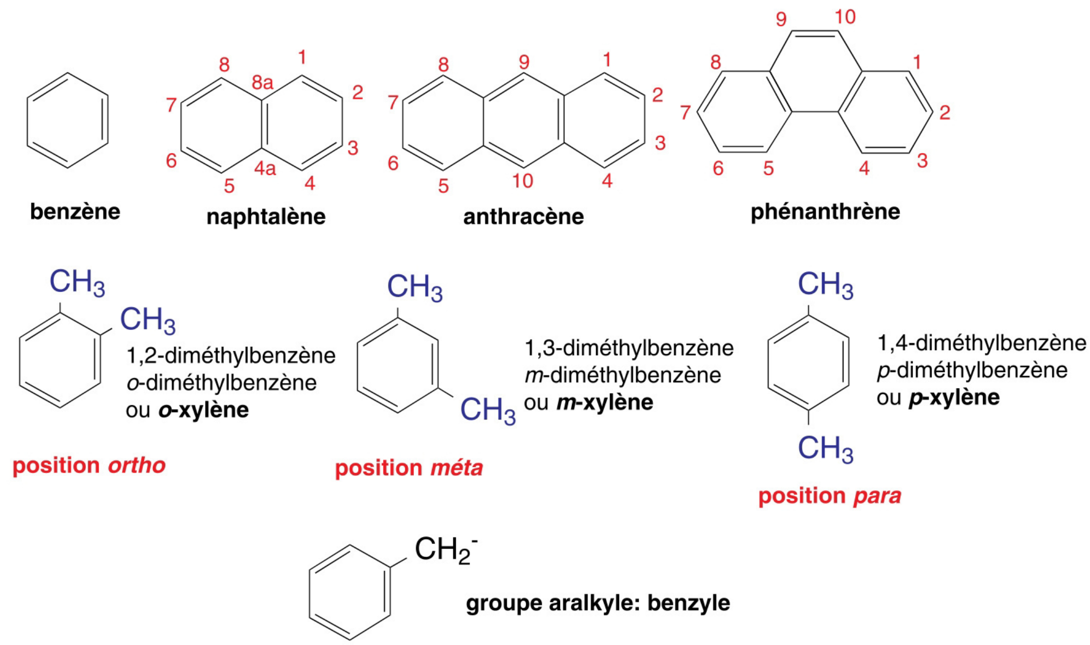


Figure 2.5

- Composés aromatiques hétérocycliques : un composé hétérocyclique est un composé cyclique (ou polycyclique) à la fois constitué d'atomes de carbone et d'un ou plusieurs hétéroélément(s) (éléments au moins bivalents autres que le carbone, tels que l'oxygène, l'azote ou le soufre, pour les plus communs, mais aussi le phosphore, le sélénium, l'arsenic...). Certains de ces hétérocycles, d'appellations triviales (hors des règles de la nomenclature officielle), sont aromatiques (§ 5.6.9), comme le furane, le pyrrole, le thiophène, la pyridine, la quinoléine, entre autres (figure 2.6). La numérotation du ou des cycles comportant un seul hétéroélément débute par celui-ci.

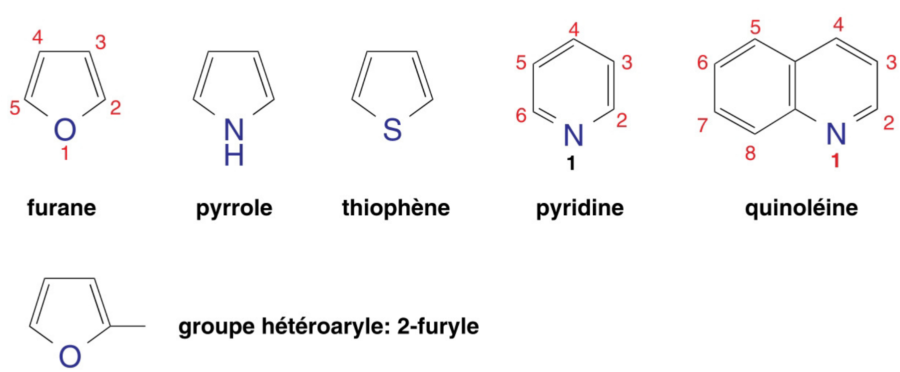
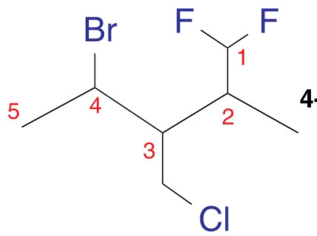


Figure 2.6

Les groupes correspondants obtenus par perte d'un hydrogène sont dits « **hétéro-aryles** », comme les groupes furyle, pyrrolyle, thiényle, pyrydyle, quinolyle.

- Composés halogénés (RX) : le remplacement d'un hydrogène d'un alcane par un atome d'halogène conduit aux halogénures d'alkyles ou halogéno alcanes (chlorure de méthyle CH_3Cl, IC_2H_5, iodure d'éthyle). La présence d'un halogène sur une chaîne ramifiée est désignée selon le cas par le terme **fluoro**, **chloro**, **bromo** ou **iodo** suivi du numéro du carbone qu'il substitue séparé d'un tiret. D'une manière générale, les halogènes sont représentés collectivement par la lettre majuscule X donc les halogénures d'alkyles sont représentés par RX.

Le nombre d'atomes d'halogènes qui substituent un même carbone est indiqué par un préfixe multiplicatif di-, tri-, tétra-, etc. Pour le méthane, les dérivés halogénés ont des noms particuliers (CCl_4 tétrachlorure de carbone, CH_2Cl_2, chlorure de méthylène, $HCCl_3$, chloroforme, $HCBr_3$, bromoforme, HCI_3, iodoforme). Un exemple de composé polyhalogèné est donné dans la figure 2.7 (la règle de nomination des groupes selon l'ordre alphabètique de leurs premières lettres s'applique évidemment).



4-bromo-3-chlorométhyl-1,1-difluoro-2-méthyl-pentane

(les différents substituants sont ordonnés selon l'ordre alphabétique de leur première lettre)

$CH_3-CCl_2-CH_2-CH_3$	$CH_3-CHCl-CHCl-CH_3$
2,2-dichlorobutane	**2,3-dichlorobutane**
dichloroalcane géminal ou *gem*-dichloroalcane	**dichloroalcane vicinal ou *vic*-dichloroalcane**

Figure 2.7

Très utilisés pour les halogènures, les termes **géminal** indiqué « ***gem*** » et **vicinal**, indiqué « ***vic*** » indiquent, respectivement, la localisation de deux atomes ou groupes identiques sur un même atome de carbone, et, sur deux atomes voisins, le plus souvent de carbone.

Alcools (ROH) : le suffixe « **ol** » désigne le groupement hydroxyle OH (figure 2.8). Dans le nom de l'alcane dont il dérive, le « e » terminal est remplacé par le suffixe **ol** : méthanol, éthanol, propanol, butanol… La présence d'un groupe OH à l'intérieur d'une chaîne aliphatique nécessite d'indiquer le numéro du carbone qui le porte. C'est encore le numéro le plus faible qui est retenu. Lorsque d'autres fonctions l'accompagnent, et que le groupe OH n'est pas prioritaire (voir les composés polyfonctionnels ci-après), il devient le groupe « hydroxy » suivi du numéro du carbone qu'il substitue (voir les exemples de la figure 2.21). Le groupe correspondant à la perte de l'hydrogène de l'alcool RO- est un groupe **alkoxy** comme méthoxy, MeO^- ou EtO^-, éthoxy.

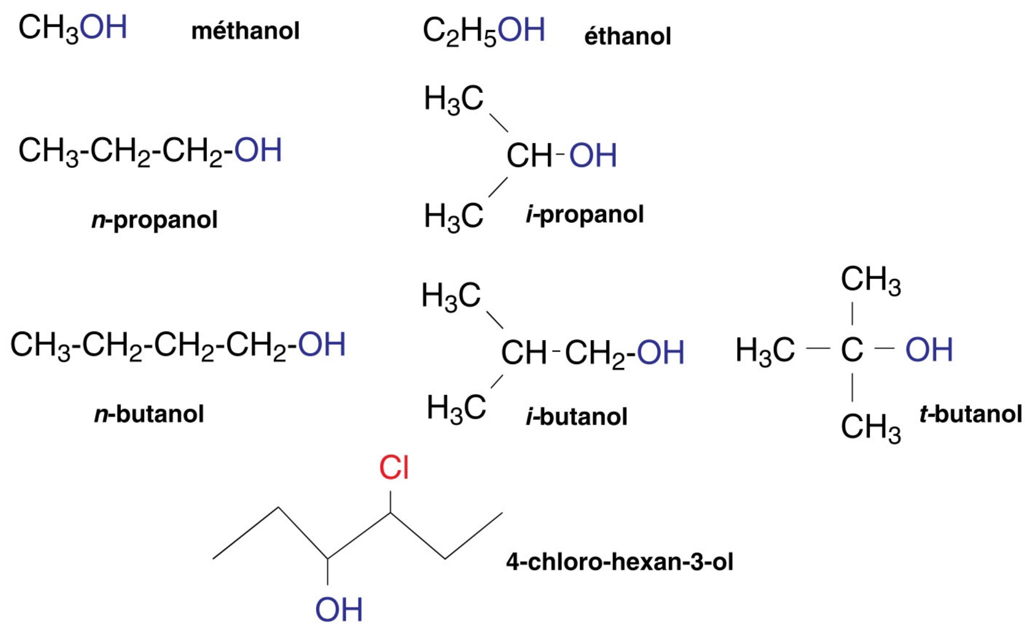


Figure 2.8

- Thiols (RSH) : le suffixe « **thiol** » remplace le suffixe « ol » des alcools : CH_3SH, méthanethiol, C_2H_5SH, éthanethiol… Dans un composé polyfonctionnel, le groupe SH est appelé mercapto (ou sulfanyl) (figure 2.9).

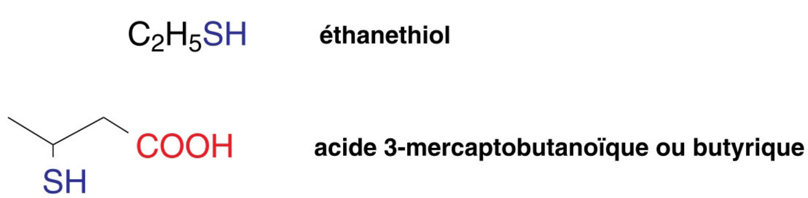


Figure 2.9

- Phénols (ArOH) et polyphénols : terme qui désigne les composés aromatiques carbonés substitués par un, ou plusieurs groupes OH (polyphénols). Le phénol est un benzène substitué par un seul groupe OH. Les polyphénols ont souvent des nom triviaux comme les diphénols : catéchol, résorcinol ou hydroquinone. Les groupes ArO- sont des groupes **aryloxy** comme phénoxy pour PhO- (figure 2.10).

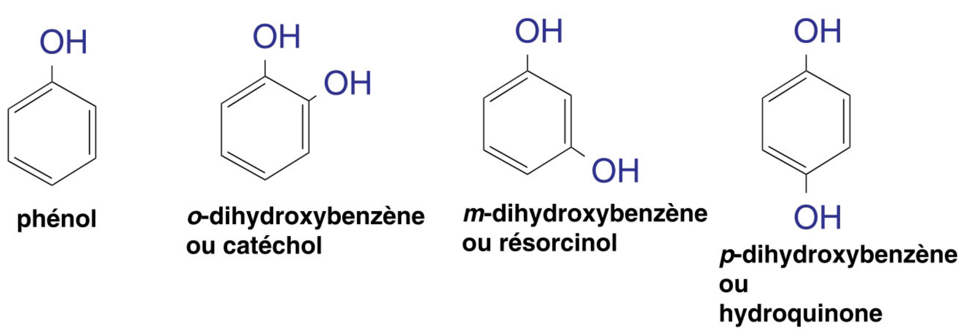


Figure 2.10

Il existe des thiophénols avec SH à la place de OH.

- **Éthers (ROR')** : de formule générale R-O-R' où R et R' sont des groupes alkyles, aralkyles, aryles ou hétéroaryles, les éthers sont nommés par ces deux groupes suivis du terme éther (ou éther oxyde). Le groupe le plus volumineux est cité en premier. On peut aussi nommer les éthers comme des alcanes, alcènes, ... substitués par un groupe R-O-. Quelques exemples sont donnés dans la figure 2.11.

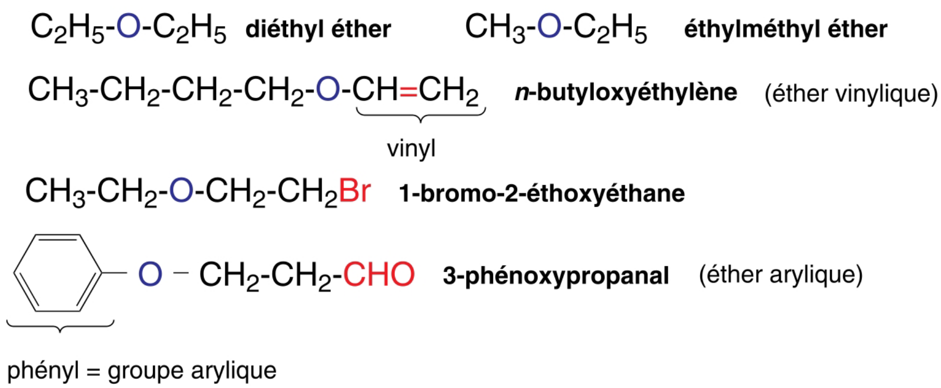


Figure 2.11

On peut aussi appeler Me-O-Me, oxyde de diméthyle et Et-O-Et, oxyde de diéthyle.

- Thioéthers (RSR') : les règles sont les mêmes que pour les éthers mais le terme éther est remplacé par thioéther. Les groupes R-S- sont nommés en faisant suivre le nom du groupe carboné de « thio » (ex : CH_3-S-, méthylthio, C_2H_5-S-, éthylthio).

- Amines : composés formés d'un azote lié à un, deux, ou trois groupes alkyles, aryles, hétéroaryles, ou aralkyles. Le nombre de ces groupes carbonés définit le type de l'amine. Les amines primaires, secondaires et tertiaires sont liées respectivement à un, deux, et trois groupes carbonés. Les amines sont nommées en fonction du ou des groupes qui substitue(ent) l'azote, dans l'ordre alphabétique de la première lettre de leur appellation. On peut citer, pour les **amines primaires**, **RNH_2**, la méthylamine, l'*i*-propylamine, ... (mais le terme trivial « aniline » remplace phénylamine), pour **les amines secondaires**, **(R)(R')NH**, la diméthylamine, la *N*-éthylméthylamine, la *N*-éthylaniline, et pour **les amines tertiaires**, **(R)(R')(R")N**, la triéthylamine, la *N*,*N*-diéthylpropylamine, la *N*,*N*-diéthylaniline... La lettre *N*- devant les divers groupes rappelle qu'ils substituent l'azote, et non un autre atome, par exemple, de carbone (figure 2.12).

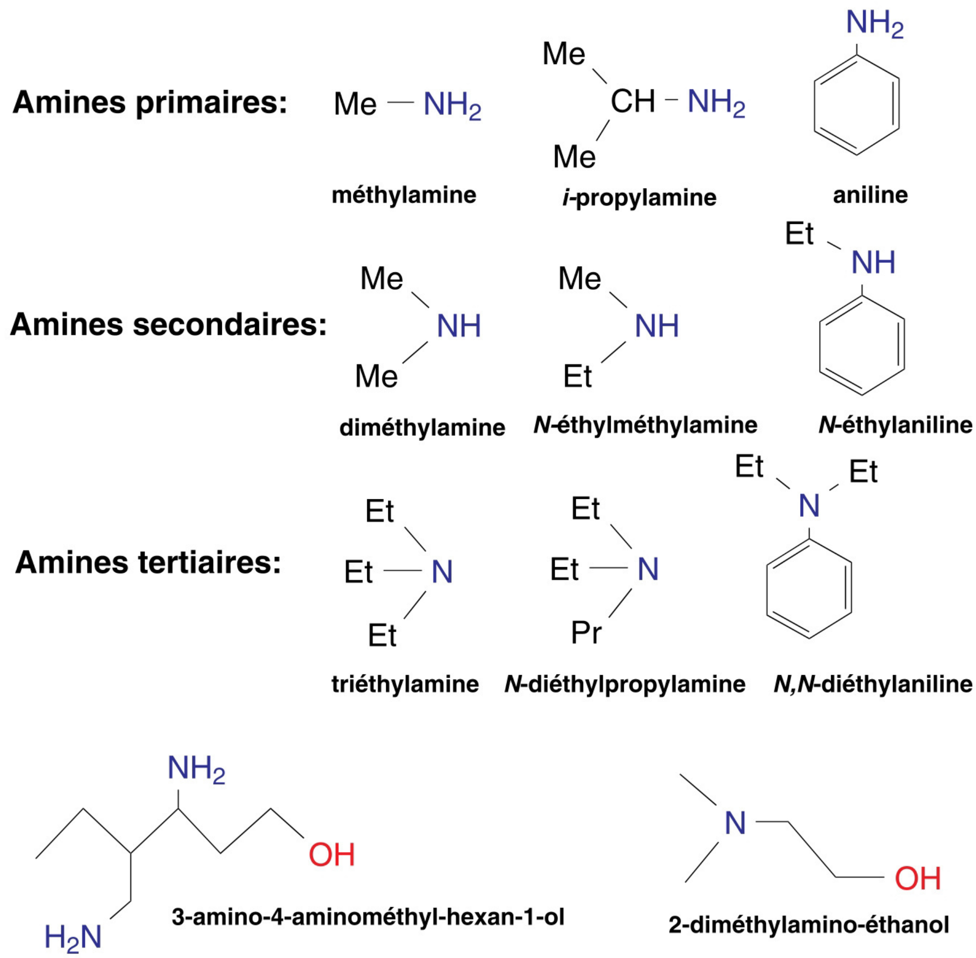


Figure 2.12

La désinence « **amino** » suivie du numéro du carbone substitué par ce groupe est utilisée pour indiquer la position d'un groupe NH_2 dans un composé ramifié ou polyfonctionnel. De même, les termes méthylamino, anilino, diéthylamino, désignent respectivement les groupes CH_3NH-, C_6H_5NH-, $(C_2H_5)_2N$-.

- Composés carbonylés : un composé est dit carbonylé si la fonction contient **le groupe carbonyle >C=O** (aldéhydes, RCH=O, et cétones, R-CO-R', acides, RCOOH, *S*-thioacides, RCOSH, esters, RCOOR', *S*-thioesters, RCOSR', amides RCON(R')(R") (voir figure 2.13)).

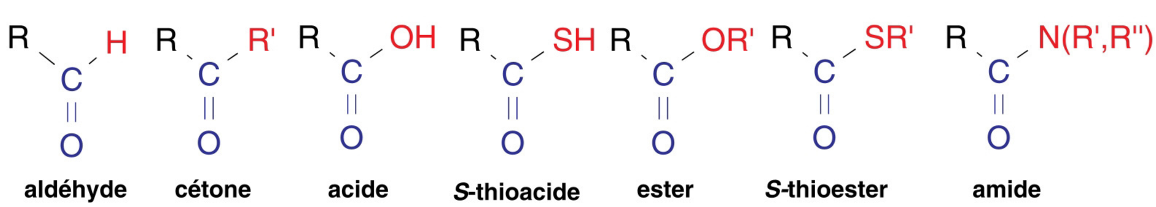


Figure 2.13

- Aldéhydes (RCH=O) : les aldéhydes sont nommés à partir de l'alcane dont ils sont issus (en comptant l'ensemble des carbones **y compris celui du groupe carbonyle**)

et en ajoutant le suffixe **-al** (exemple : méthanal HCHO, éthanal CH_3CHO, propanal C_2H_5CHO…). Lorsque le groupe CHO caractéristique des aldéhydes est lié au benzène, le composé correspondant s'appelle le benzaldéhyde, Ph-CHO. Dans certains cas, le terme carboxaldéhyde est utilisé (exemple : 3-pyridinecarboxaldéhyde). Dans un composé polyfonctionnel, le groupe CHO est appelé « formyle » lorsqu'il n'est pas prioritaire (voir « composés polyfonctionnels » ci-après, figure 2.14)

Les aldéhydes α,β-insaturés ont une double liaison en α du groupe aldéhydique.

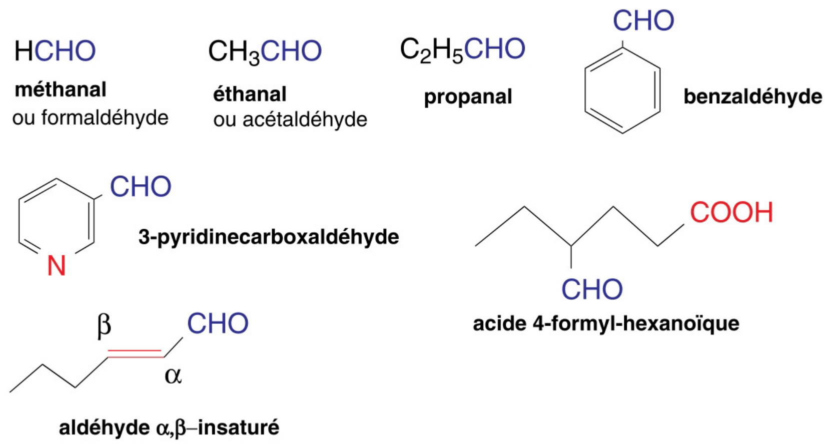


Figure 2.14

- Cétones (R-CO-R') : deux méthodes permettent de nommer les cétones.

Lorsque le carbone du groupe carbonyle est substitué par des groupes alkyles simples comme méthyle, éthyle, propyle… le nom de la cétone est indiqué en faisant précéder le terme **cétone** des noms de ces groupes selon leur ordre d'importance, du plus petit au plus volumineux (ex : méthyléthylcétone $CH_3CO\text{-}C_2H_5$, éthylpropylcétone $C_2H_5\text{-}CO\text{-}C_3H_7$).

La seconde méthode, plus générale, consiste à définir la chaine carbonée la plus longue contenant le groupe carbonyle et à ajouter le suffixe **-one** au nom de l'alcane correspondant à cette chaîne (figure 2.15). La numérotation du carbonyle suit le nom de l'alcane sans le « e » terminal (exemple : l'éthylpropylcétone est plus souvent nommée hexan-3-one). Dans un composé polyfonctionnel, le terme « oxo » précédé du numéro du carbone du groupe carbonyle est utilisé lorsque le groupe cétonique n'est pas prioritaire.

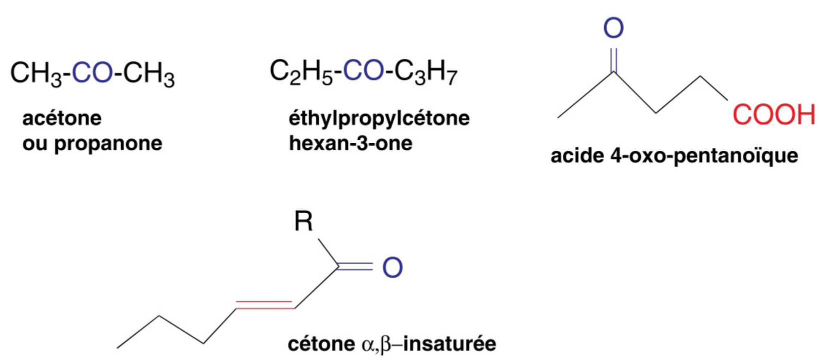


Figure 2.15

- Acides carboxyliques (RCOOH) : les acides carboxyliques sont nommés en comptant le nombre d'atomes de carbone de la chaîne principale au bout de laquelle se

trouve le **groupe carboxyle COOH**, **y compris celui de ce groupe**, et en remplaçant le suffixe –ane de l'alcane correspondant par le suffixe –**oïque**. Le terme ainsi obtenu est **précédé de « acide »** (exemple : CH_3-$(CH_2)_4$-COOH, acide hexanoïque) (figure 2.16). La numérotation de la chaîne débute par le carbone de la fonction acide carboxylique (ex : CH_3-CHCl-CH_2-COOH, acide 3-chlorobutanoïque). Des noms triviaux sont utilisés pour de nombreux acides comme l'acide formique, HCOOH, et l'acide acétique, CH_3COOH, qui devraient être nommés respectivement acide méthanoïque, et acide éthanoïque. L'acide benzoïque est l'acide obtenu en substituant un hydrogène du benzène, C_6H_6, par un groupe carboxyle, COOH, soit C_6H_5-COOH. La présence d'un groupe carboxyle peut aussi être indiquée par le terme « carboxylique » comme dans l'acide 2-naphtalène-carboxylique. Dans certains cas complexes, le terme « carboxy » précédé du numéro du carbone qui porte le groupe -COOH est utilisé (voir un exemple au paragraphe : composés polyfonctionels).

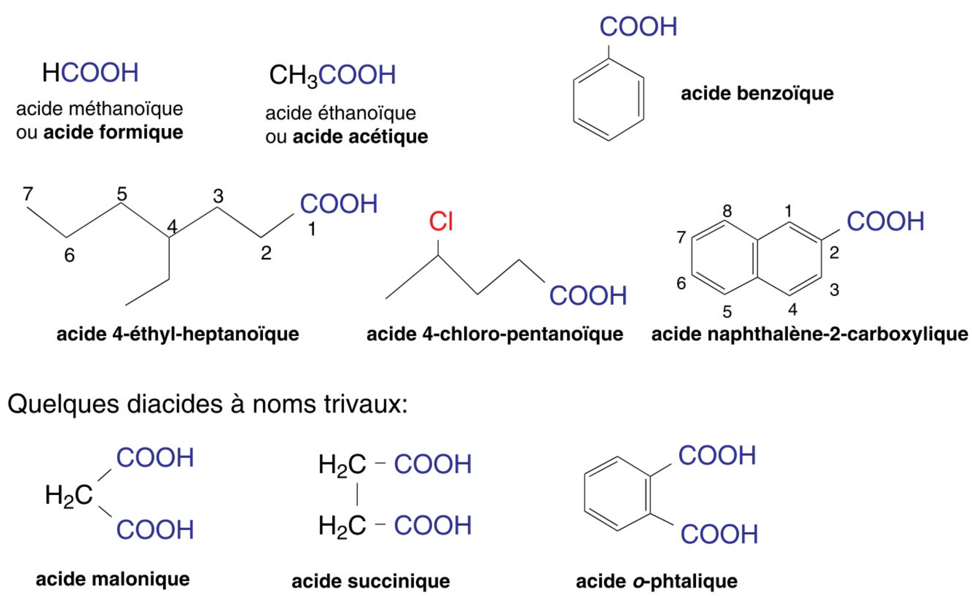


Figure 2.16

- Esters carboxyliques (RCOOR') : **les groupes alcoxycarbonyles ou aryloxycarbonyles**, **-COOR'**, selon que R' est un groupe alkyle ou aryle, définissent les esters carboxyliques. Ils dérivent d'acides carboxyliques et d'alcools. Ils seront nommés en remplaçant le suffixe oïque des acides dont ils dérivent par le suffixe **oate suivi du nom du groupe R présent dans l'alcool** lors de la formation de l'ester (exemple : CH_3-$(CH_2)_2$-$COOCH_3$, *n*-butanoate de méthyle, C_6H_5-$COOC_2H_5$, benzoate d'éthyle) (figure 2.17).

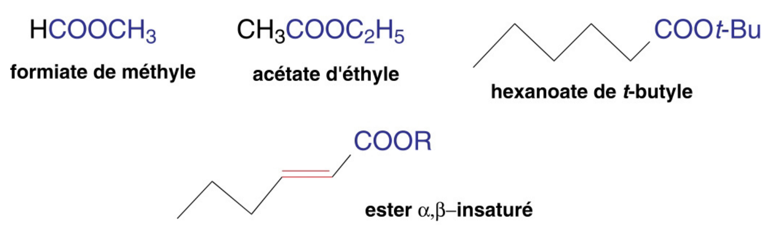


Figure 2.17

- Fonctions thiocarbonylées : le groupe thiocarbonyle, >C=S, est présent dans chacune d'elles (figure 2.18).

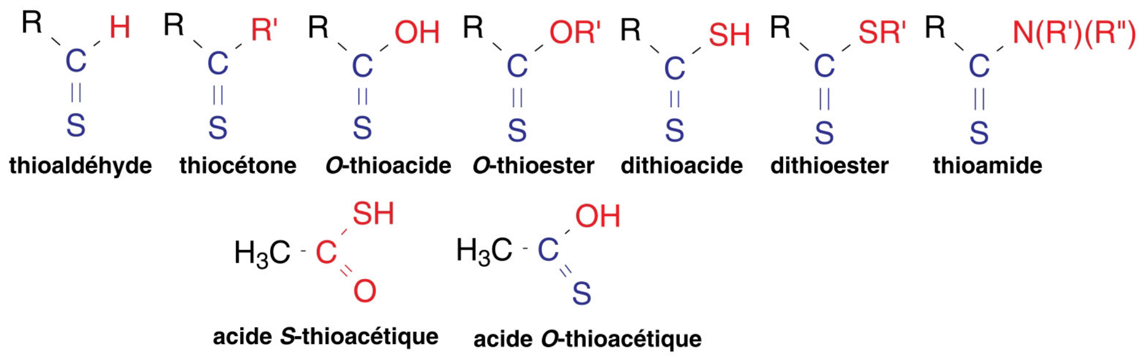


Figure 2.18

- Nitriles (RC≡N) : les nitriles portent le groupe -C≡N. Leur dénomination est effectuée en ajoutant le terme « **nitrile** » au nom de l'alcane dont ils dérivent (carbone de la fonction compris). Le terme « **cyano** »est utilisé parfois dans des composés polyfonctionnels. Des dénominations triviales existent pour l'acétonitrile, le propionitrile, le butyronitrile, le benzonitrile (figure 2.19).

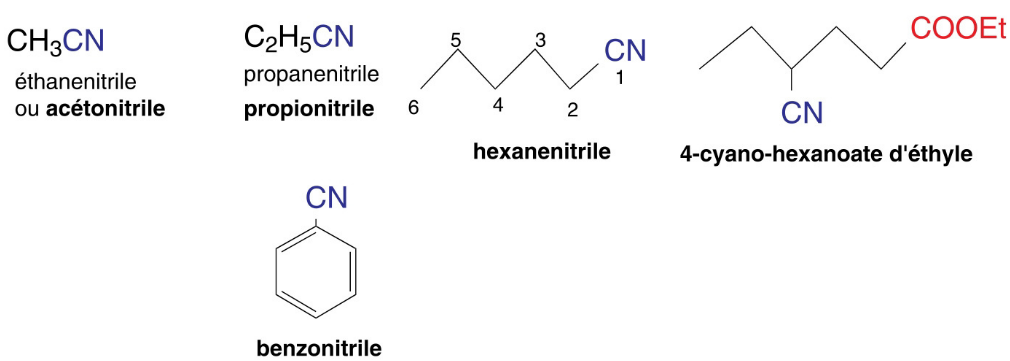


Figure 2.19

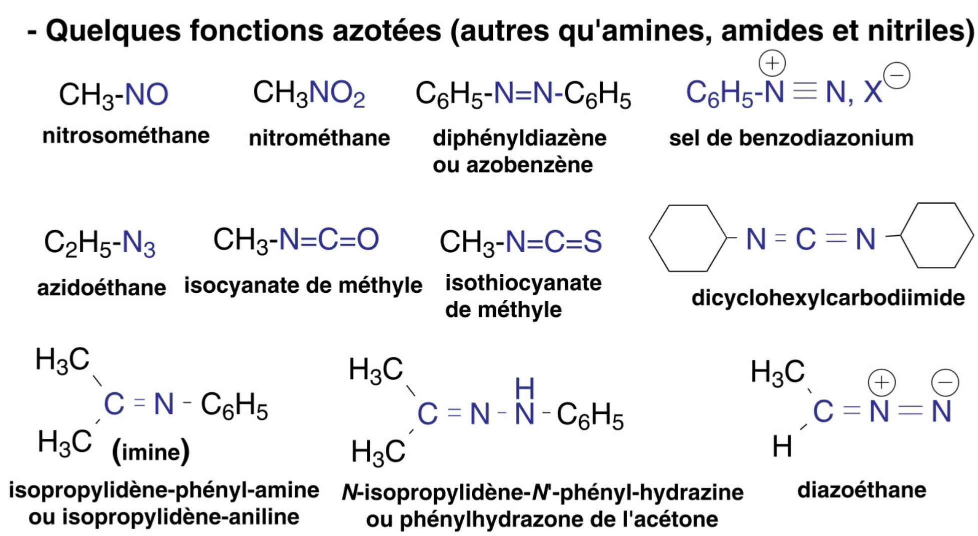


Figure 2.20a

- Quelques fonctions sulfurées autres que thiols

$H_3C - S - C_2H_5$: sulfure de méthyle et d'éthyle

$C_6H_5 - S - S - C_6H_5$: disulfure de diphényle ou diphényldisulfane

$CH_3-S(=O)-CH_3$: diméthylsulfoxyde

$C_2H_5-S(=O)_2-C_2H_5$: diéthylsulfone

$C_6H_5 - SO_3H$: acide benzènesulfonique

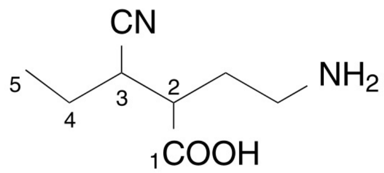
$C_6H_5-SO_2NH_2$: benzènesulfonamide

Figure 2.20b

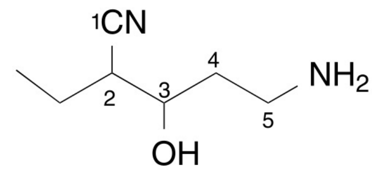
- Composés polyfonctionnels : la présence de plusieurs fonctions dans un composé organique nécessite pour les nommer que l'une d'entre elles soit considérée comme prioritaire. Les règles de l'IUPAC indiquent, l'ordre de priorité décroissante pour les fonctions principales indiquées sur la figure 2.21, ce qui permet ensuite de définir la chaîne carbonée principale, la plus longue, débutant à partir de la fonction prioritaire. Les autres fonctions sont ensuite indiquées dans l'ordre alphabétique de la première lettre de leur nom sans prendre en compte les préfixes multiplicatifs di-, tri-, etc. (qui les accompagnent dans certains cas) précédées des numéros des carbones auxquels, elles sont liées.

ordre de priorité <u>décroissante</u> des fonctions pour le choix et la dénomination d'un groupe fonctionnel principal

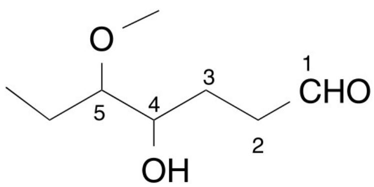
1) acide -COOH,
2) peracide - CO-O-OH
3) dérivés sulfurés des acides (thioacide, dithioacide)
4) acide sulfonique $-SO_3H$
5) anhydride -CO-O-CO-
6) ester -COOR
7) thioesters
8) halogénure d'acide -CO-X
9) amides $-CO-NH_2$, CONHR, CON(R) (R')
10) hydrazide $-CO-NHNH_2$
11) nitrile -CN
12) aldéhyde -CHO
13) thioaldéhyde -CHS
14) cétone -CO-R
15) thiocétone-CS-R
16) alcool -OH et phénol Ar-OH
17) thiol -SH
18) hydroperoxyde -O-OH
19) amine $-NH_2$, NH(R), N(R) (R')
20) imine >C=N-R
21) hydrazine $-NH-NH_2$
22) éther-oxyde -O-R



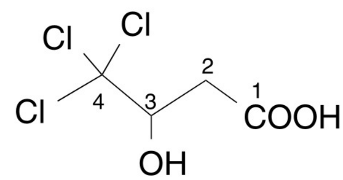
acide 2-(2-amino-éthyl)-3-cyano-pentanoïque
(acide: fonction prioritaire)



5-amino-2-éthyl-3-hydroxy-pentanenitrile
(nitrile: fonction prioritaire)



4-hydroxy-5-méthoxy-heptanal
(aldéhyde: fonction prioritaire)



acide 4,4,4-trichloro-3-hydroxy-butanoïque
(acide: fonction prioritaire)

Figure 2.21

- Composés analogues et homologues : deux composés sont **homologues** s'ils ont des fonctions identiques mais une chaîne carbonée différente de un ou plusieurs atomes (ex : propanone CH_3COCH_3 et butanone $CH_3COCH_3CH_3$).

Deux composés sont **analogues** s'ils ont les mêmes chaînes carbonées mais diffèrent par la nature d'un ou plusieurs hétéroéléments (ex : propanone, CH_3COCH_3 et propanethione, CH_3CSCH_3).

Chapitre 3

Isoméries structurales et géométriques

Sommaire :

3.1 Les isomères

Les molécules qui ont en commun **une même formule brute** sont **des molécules isomères. Elles diffèrent entre elles par leurs formules développées**. Il existe trois grands types d'isoméries : isoméries **structurales**, isoméries **planes géométriques** et isoméries **stériques** (stéréoisoméries).

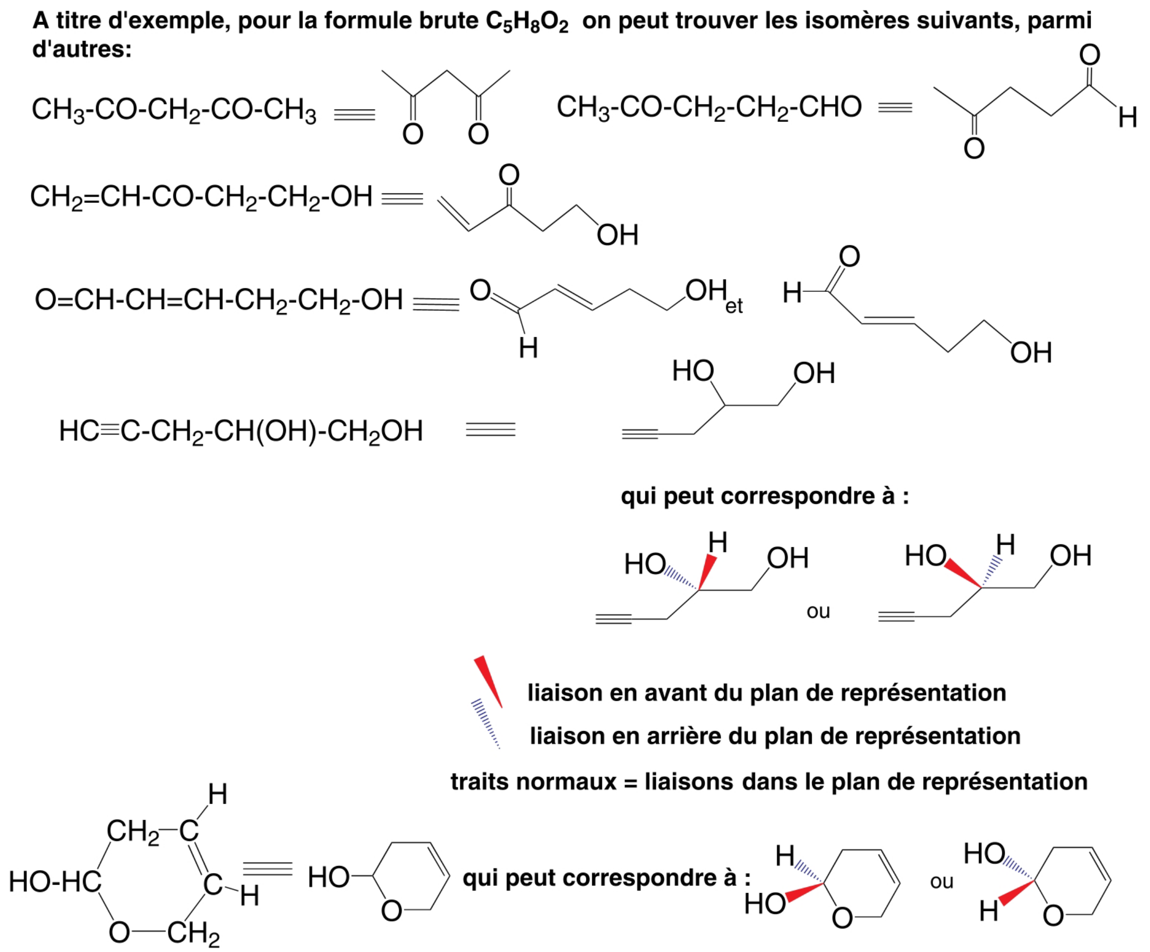


Figure 3.1

3.2 Les isoméries structurales

Les isomères structuraux se différencient par la nature des liaisons qui assemblent les différents atomes dans leurs molécules. On distingue pour ce type d'isomérie, les **isomères de chaîne**, **de position** ou **de fonction**.

3.2.1 – L'isomérie de chaîne

Les isomères de chaîne diffèrent entre eux par l'assemblage des atomes de carbone qui forment ce qu'on nomme **la chaîne carbonée** ou le **squelette carboné** de la molécule. Les fonctions qu'ils portent sont identiques et en nombre égal. Les propriétés chimiques de ces isomères sont très proches.

Ils ne peuvent pas être différenciés par leurs spectres infrarouges car cette technique est surtout utilisée pour déterminer les différentes fonctions contenues dans une molécule, et dans ce cas, elles sont de même nature.

Par contre, la ^{1}H RMN et la ^{13}C RMN (résonance magnétique nucléaire du proton ^{1}H ou du ^{13}C) qui permettent de connaître l'environnement de chaque atome d'hydrogène ou de carbone d'une molécule sont d'un intérêt particulier pour distinguer chaque isomère en raison des variations de structures des chaînes carbonées.

La figure 3.2 rassemble les différents isomères de chaîne de l'heptanal.

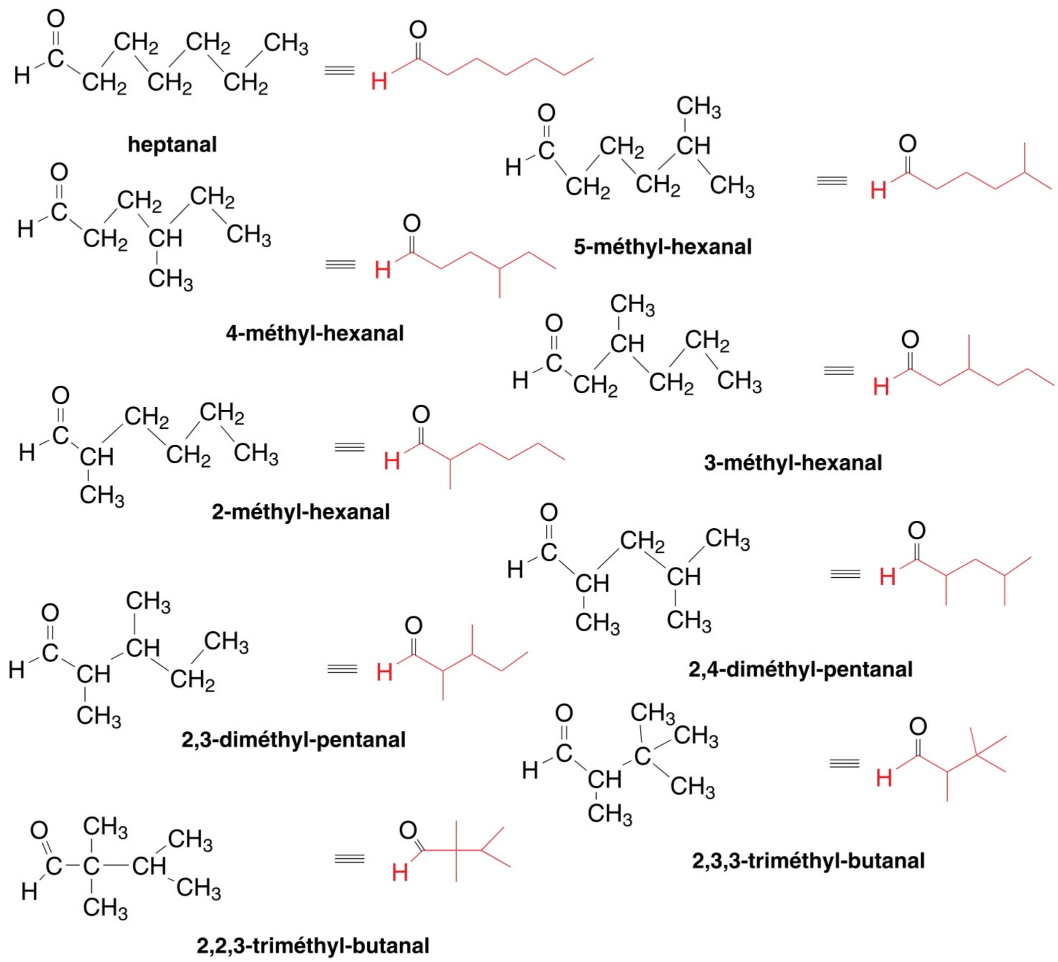
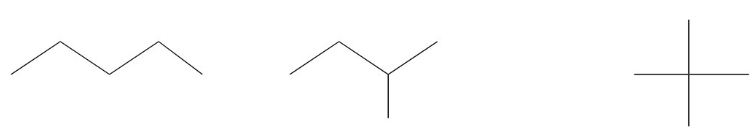


Figure 3.2

À ce type d'isomérie se rattache celle des hydrocarbures saturés, les alcanes, plus ou moins ramifiés de formule brute C_nH_{2n+2}. Un exemple est donné avec le pentane, figure 3.3.



pentane (C_5H_{12}) **2-méthyl-butane** **2,2-diméthyl-propane**

Figure 3.3

3.2.2 – L'isomérie de position

Le **déplacement d'une ou plusieurs fonctions sur une même chaîne carbonée** conduit à des isomères de position.

Les propriétés chimiques de ces isomères sont assez proches. Les spectres infrarouges diffèrent quelque peu en raison d'interactions plus ou moins fortes entre les diverses fonctions qui composent la molécule. Les spectres ^{1}H et ^{13}C RMN sont différents car l'environnement des hydrogènes et des carbones est différent d'un isomère à l'autre (figure 3.4).

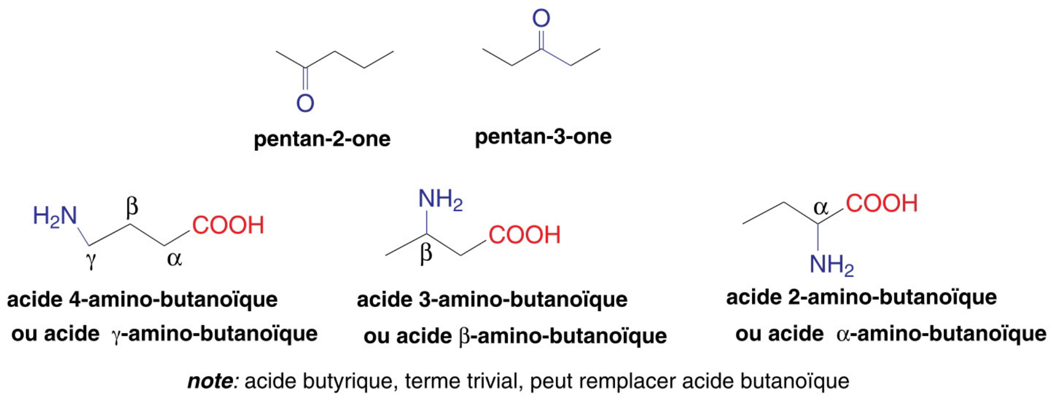


Figure 3.4

3.2.3 – L'isomérie de fonction

Les isomères correspondants possèdent **la même chaîne carbonée, mais diffèrent entre eux par la nature de leur(s) fonction(s)** (figure 3.5). Les propriétés chimiques de ces isomères sont très différentes au même titre que leurs spectres infrarouges et RMN.

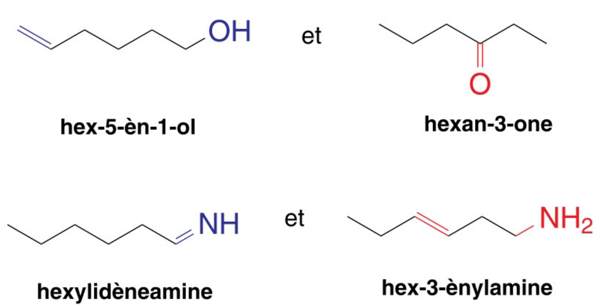
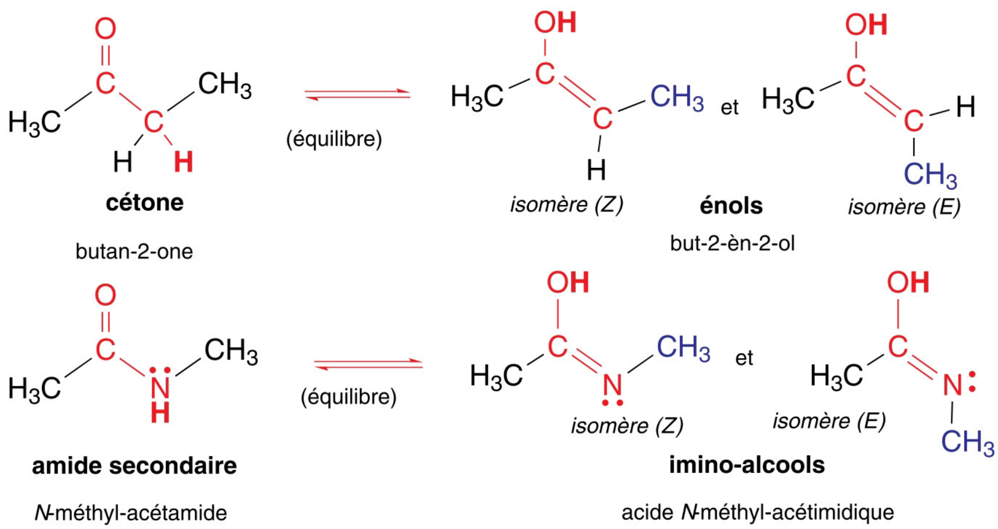


Figure 3.5

- Cas particulier de la tautomérie

Cette isomérie est liée à un équilibre chimique entre deux structures. C'est-à-dire qu'en fonction des conditions physiques et chimiques comme la température, la pression, le milieu acide, neutre ou basique, une structure se transforme en une autre et *vice-versa.*

Les formes tautomères sont en équilibre entre elles. Elles résultent souvent **d'une prototropie** (déplacement intramoléculaire d'un proton d'un atome à un autre). Les **équilibres céto-énoliques et amide-iminoalcools**, représentés dans le schéma 3.1, en sont des exemples :



***note*: les isoméres *Z* et *E* sont présentés au paragraphe traitant l'isomérie géométrique plane § 3.3.**
Le terme "acide" exprime l'analogie de structure avec les acides carboxyliques RCOOH : le groupe carbonyle est ici remplacé par un groupe imine.

Schéma 3.1

3.3 L'isomérie géométrique plane

Ce type d'isomérie est directement lié aux **composés formés à partir de doubles liaisons**. Il est la conséquence du blocage de la rotation autour de la liaison π des carbones éthylèniques >C=C< (§ 1.1.2b), mais aussi du carbone et de l'azote dans la fonction imine >C=N- et ses dérivées (oxime, hydrazone, semicarbazone, thiosemicarbazone).

a) Ancienne nomenclature :

Si l'on considère les isomères représentés dans la figure 3.6, celui qui a deux hydrogènes ou deux groupes identiques disposés sur chaque carbone sp^2, différents des deux autres substituants de ces carbones, et du même côté de la double liaison, est appelé **isomère « *cis* »,** et l'autre, qui a les deux hydrogènes ou groupes de même nature, de part et d'autre de la double liaison est appelé **isomère « *trans* »**.

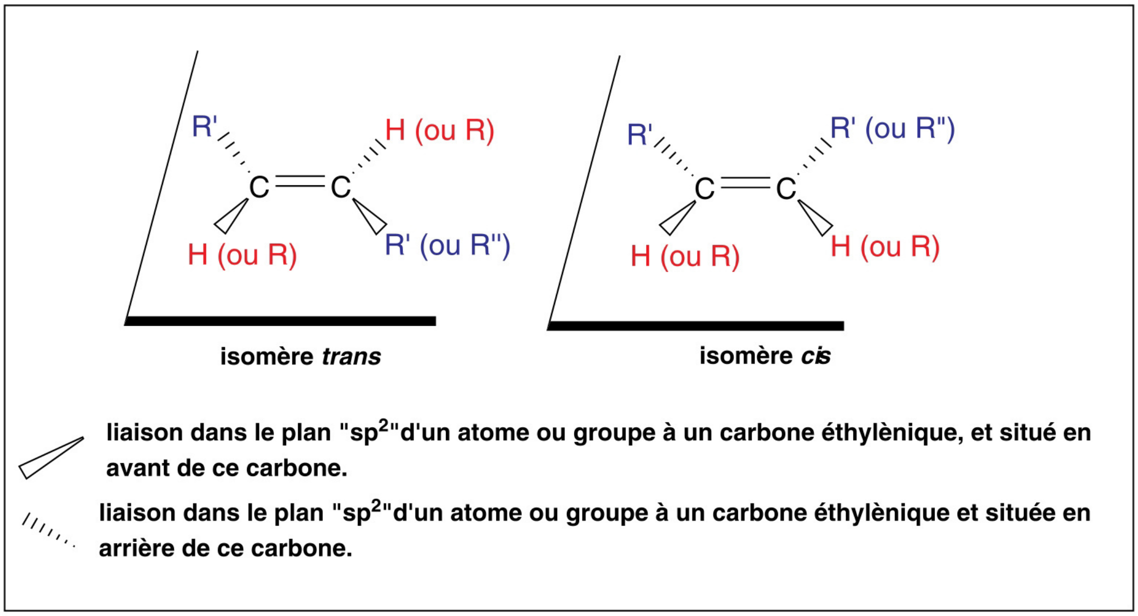
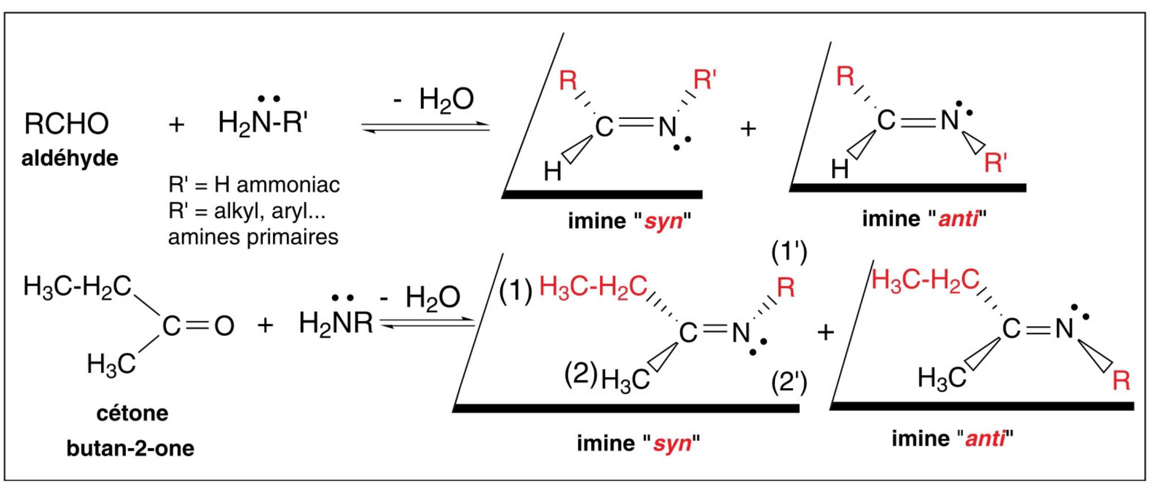


Figure 3.6

Ce type d'isomérie se retrouve dans les composés qui ont une double liaison >C=N-, présente dans les imines, les oximes, les hydrazones, les semicarbazones et thiosemicarbazones, composés formés par réactions d'aldéhydes, respectivement, avec l'ammoniac (ou les amines primaires), l'hydroxylamine, les hydrazines monosubstituées, le semicarbazide et le thiosemicarbazide (figure 3.2). Dans ce cas, le doublet libre de l'azote joue le rôle d'un 4[e] substituant. Lorsque les groupes R et R', dans les imines, R et OH dans les oximes, R et NHR' dans les hydrazones, et R et $NHCONH_2$ dans les semicarbazones, sont du même côté de la double liaison, l'isomère correspondant est dit « ***syn*** », dans le cas contraire, il est dit « ***anti*** » (schéma 3.2), ce sont donc les équivalents des termes *cis* et *trans* utilisés seulement pour les éthyléniques.

Les composés diazoïques présentent aussi des formes *syn* et *anti* :



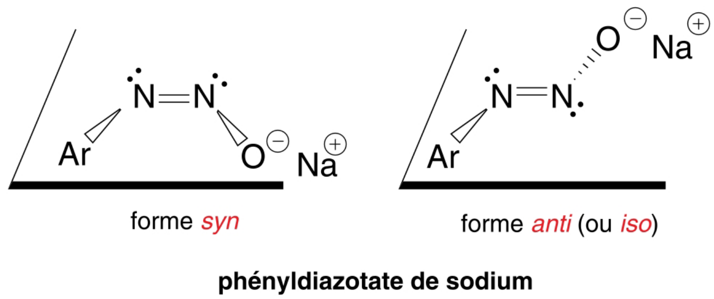


Schéma 3.2

b) Propriétés des isomères éthyléniques *cis* et *trans*

Les formes « ***trans*** » sont souvent les plus stables en raison de l'absence d'interaction intramoléculaire entre les groupes les plus volumineux portés par chaque carbone éthylénique. Dans le cas d'un isomère « ***cis*** », ces interactions créent une gêne stérique (figure 3.7). Elles augmentent l'énergie interne de la molécule, et plus elle est élevée, moins la molécule est stable ce qui rend sa formation plus difficile par rapport à celle de l'isomère *trans*.

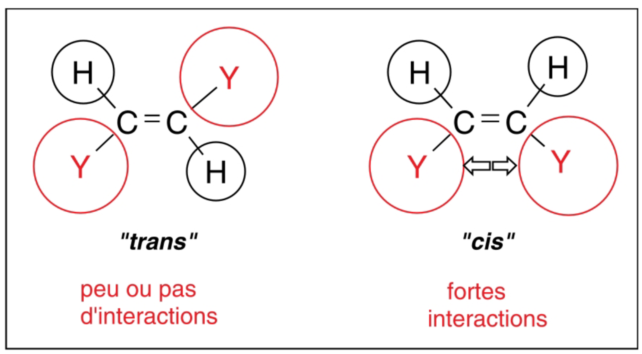
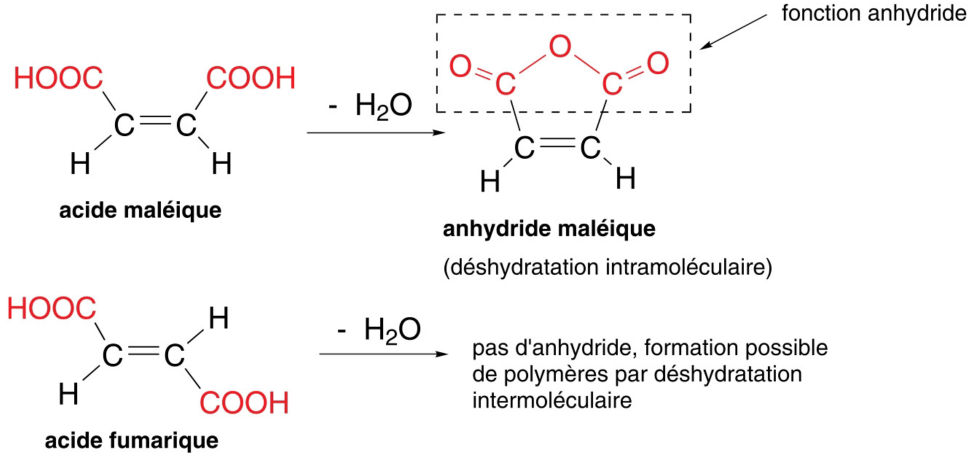


Figure 3.7

Les deux isomères « *cis* » et « *trans* » sont souvent difficiles à séparer, en raison des faibles différences qui existent entre leurs propriétés physiques. Toutefois, certaines techniques chromatographiques modernes le permettent dans la plupart des cas. Parfois, lorsque deux fonctions portées chacune par un carbone éthylènique d'une double liaison sont susceptibles d'interactions entre elles, les propriétés chimiques diffèrent considérablement. Il en est ainsi pour **les acides maléique *(cis)*** et **fumarique *(trans)***.



	point de fusion	solubilité dans l'eau	pKa_1	pKa_2	Ka_1/Ka_2
acide maléique	130°C	79g / 100 ml	1,92	6,23	20 420
acide fumarique	287°C	0,7g / 100 ml	3,02	4,38	22,9

Schéma 3.3

L'acide maléique, chauffé en présence d'un déshydratant comme l'anhydride phosphorique conduit à l'anhydride maléique (schéma 3.3). Dans les mêmes conditions, quelques réactions intermoléculaires sont observées avec l'acide fumarique sans formation d'anhydride correspondant. Les pKa_1 et pKa_2 correspondants aux deux fonctions acides COOH sont différents pour les deux molécules. Les différences observées pour ces deux acides sont directement liées à la présence (acide maléique) ou à l'absence (acide fumarique) de gêne stérique due aux deux groupes COOH. C'est aussi la raison qui explique la plus grande stabilité de l'acide fumarique (*trans*) par rapport à l'acide maléique (*cis*).

Cette stabilité explique la raison pour laquelle l'acide maléique peut être converti en acide fumarique par chauffage, plus stable, à une température supérieure à 150 °C. En effet, si la rotation autour de la double liaison est impossible à température ordinaire, elle le devient sous l'effet d'un très fort apport d'énergie (chauffage à 230 °C, ou rayonnerment UV).

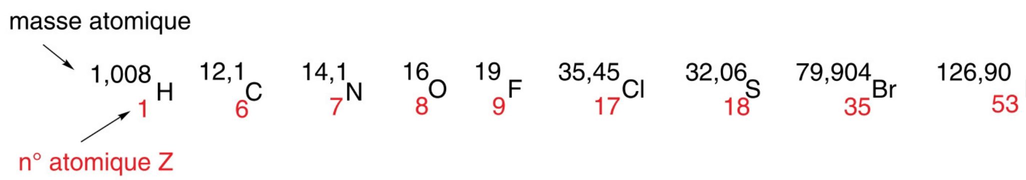
Encore souvent utilisées, les dénominations *cis*, *trans*, *syn* et *anti* sont désormais *obsolètes* et remplacées par les dénominations ***E*** et ***Z*** définies ci-après.

3.3.1 – Les isomères géométriques *E* et *Z*

Dans le cas particulier où chaque carbone de la double liaison éthylénique porte des substituants identiques comme ci-dessus, il est facile de distinguer les deux isomères, mais dans le cas contraire, c'est impossible. C'est pourquoi il a été proposé de ranger les isomères plans géométriques dans deux séries, l'une ***E***, et l'autre, ***Z***.

Pour définir à quel type d'isomère ***E*** ou ***Z***, un composé éthylénique appartient, il faut utiliser les règles de ***Cahn***, ***Ingold et Prelog*** (1966), d'abord utilisées en stéréochimie (§ 4.5.9).

Les substituants de chaque carbone de la double liaison sont d'abord **ordonnés** (1[er] ou 2[e]) **en fonction des numéros atomiques *Z* des éléments directement liés à ce carbone** et appartenant aux substituants.



Au numéro atomique (Z) le plus élevé correspond le substituant **classé premier**. Dans le cas où les numéros atomiques de ces 2 éléments sont identiques, on considère ceux des éléments placés en position β par rapport au carbone éthylénique, et ainsi de suite.

Lorsque les **deux substituants classés premiers sont du même côté de la double liaison**, l'isomère est dit ***Z*** (de l'allemand, « zusammen », ensemble), et **dans le cas contraire**, l'isomère est dit ***E*** (de l'allemand « entgegen », opposé).

Pour les isomères proposés dans le premier exemple (figure 3.8), on voit qu'il est facile de classer $_{17}$Cl et $_{1}$H, du premier carbone de la double liaison. Il en est de même pour $_{35}$Br et $_{6}CH_3$, substituants du second carbone.

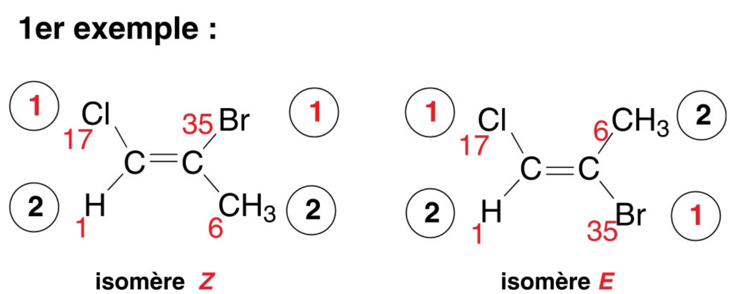


Figure 3.8

Dans le second exemple (figure 3.9), le classement des deux substituants carbonés du second carbone éthylénique nécessite de considérer les atomes en β du carbone éthylénique dans la mesure où les deux substituants ont chacun un groupe méthylène CH_2 directement lié au carbone éthylènique.

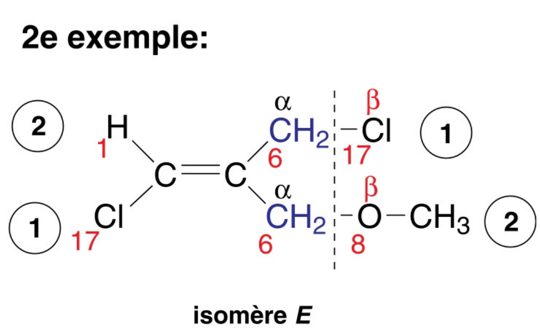


Figure 3.9

Dans ce troisième exemple (figure 3.10), le classement des deux substituants du premier carbone éthylénique nécessite de prendre en considération les atomes en position γ par rapport au second carbone éthylénique.

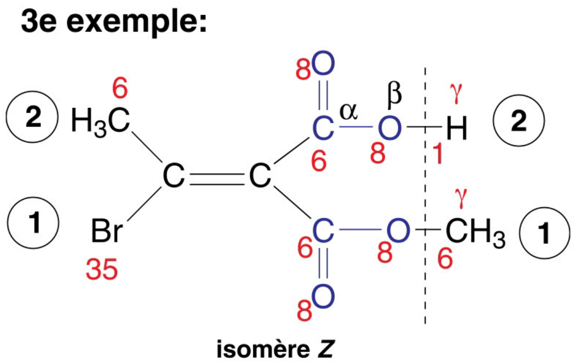


Figure 3.10

Il faut remarquer que **les groupes qui ont les plus hauts degrés d'oxydation sont prioritaires par rapport à ceux qui sont moins oxydés, dans une même série** (ex : -COOH > -CHO > -CH_2OH >-CH_3, et -C≡CH > -CH=CH_2 > -CH_2-CH_3).

Lorsqu'un carbone est lié à plusieurs éléments (C, N, O...), on considère une liaison multiple comme l'équivalent de plusieurs liaisons simples à des atomes dits « fantômes » : ainsi, la fonction nitrile -C≡N est équivalente à trois liaisons simples avec trois atomes d'azote « fantômes », la fonction amide primaire $CONH_2$ est équivalente à deux liaisons avec deux atomes d'oxygènes « fantômes » et un atome d'azote etc. ce qui permet de retrouver le cas général (figure 3.11).

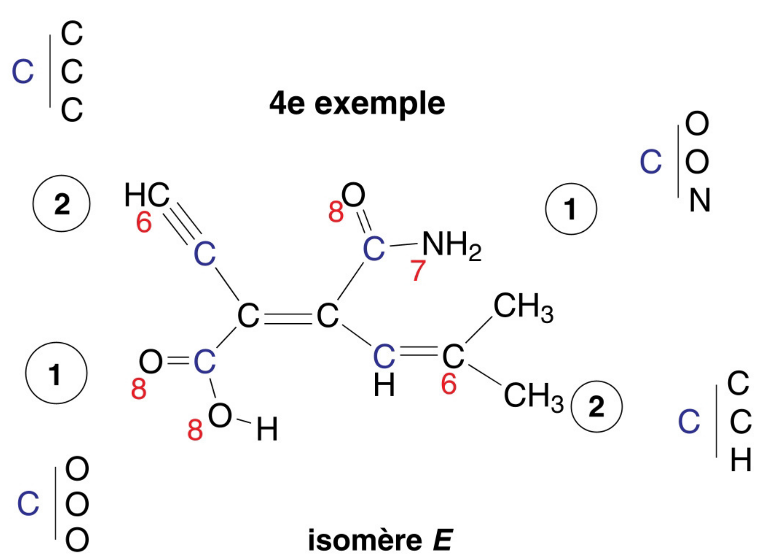


Figure 3.11

On peut aussi utiliser les dénominations ***Z* et *E*** pour tous les isomères géométriques formés à partir de doubles liaisons >C=N-. Ils remplacent respectivement les vieilles dénominations de ***syn*** et ***anti***.

Dans ce cas, H, ou tout autre élément, **est prioritaire par rapport à un doublet libre**, considéré, dans ce cas, comme un substituant de l'azote, comme dans le cinquième exemple (figure 3.12).

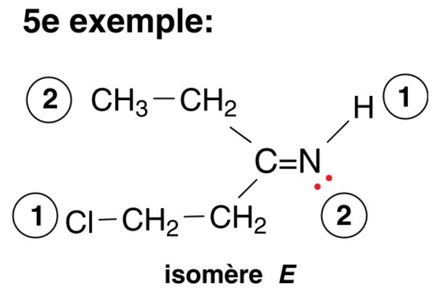


Figure 3.12

Le schéma 3.4 regroupe l'ensemble des composés qui comportent un groupe C=N et qui dérivent tous d'un aldéhyde mis en réaction avec divers réactifs, amines primaires, hydroxylamine, hydrazine monosubstituée, semicarbazide et thiosemicarbazide, lesquels forment respectivement des imines, des oximes, des hydrazones, des semicarbazones et des thiosemicarbazones (mélanges d'isomères *E* et *Z).* Ces réactions ont lieu aussi avec les cétones R-CO-R", comme dans le cas de la butan-2-one.

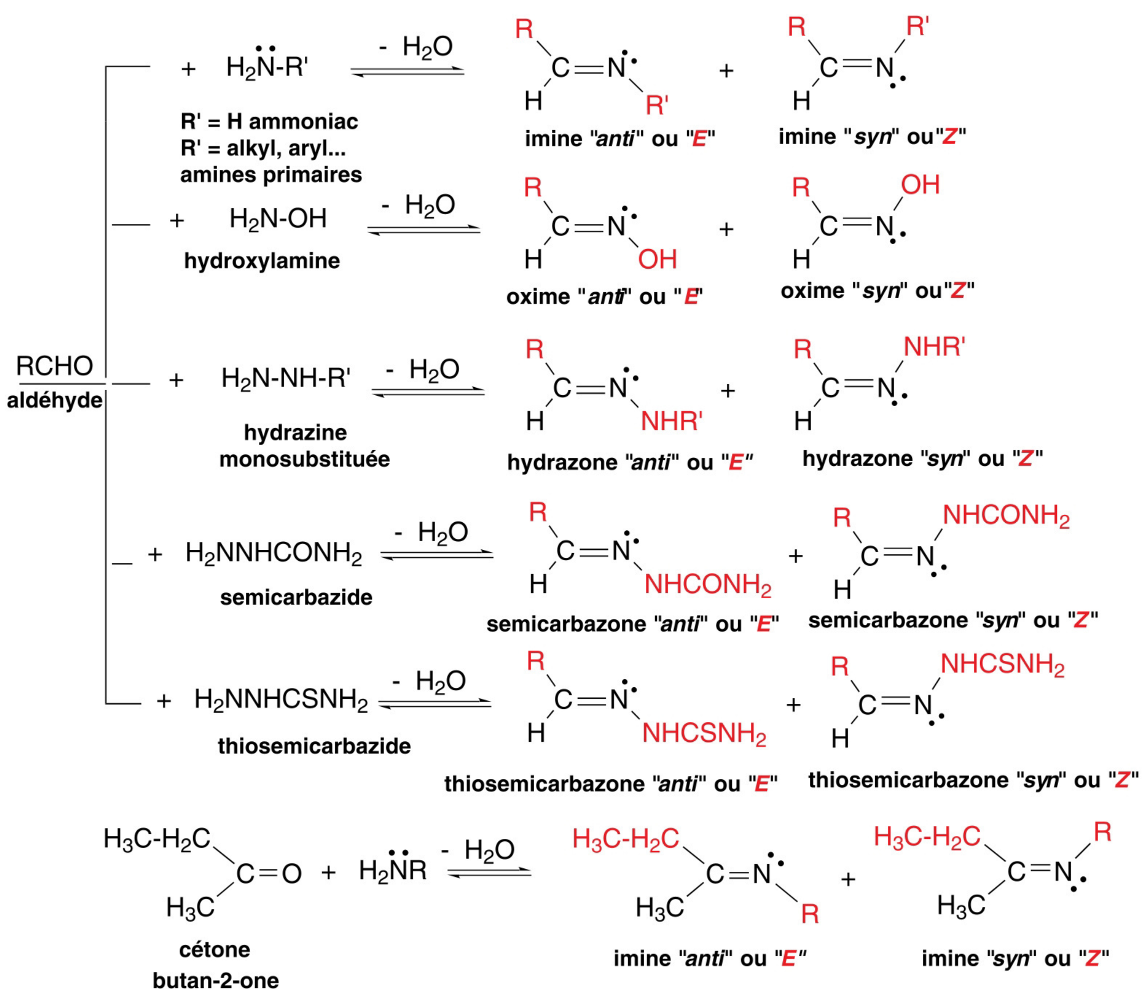


Schéma 3.4

Les isotopes ne sont évidemment pas classés <u>entre eux</u> selon leur numéros atomiques, dans la mesure où c'est le même, **mais <u>exceptionnellement</u>, par leurs masses atomiques** (par exemple, $^{1}H < ^{2}D < ^{3}T$) comme dans le sixième exemple (figure 3.13).

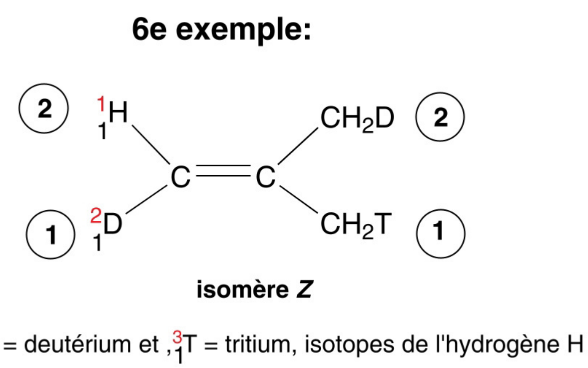


Figure 3.13

On peut donner le classement suivant des substituants les plus classiques :

I > Br > Cl > SO_2R > SOR > SR > SH > F > OCOR > OR > OH > NO_2 > NO > NHCOR > NR_2 > NHR > NH_2 > CX_3 (X = halogène) > COX > CO_2R > CO_2H > $CONH_2$ > COR > CHO > CR_2OH > CH(OH)R > CH_2OH > C≡CR > C≡CH > C(R)=C(R_2) > C_6H_5 > CR_3 > CHR_2 > CH_2R > CH_3 > T > D > H

(R = groupe alkyle CH_3, C_2H_5...)

Chapitre 4

Stéréoisomèrie-stéréochimie

Sommaire :

Conseil : afin d'aborder ce chapitre avec plus de facilités, il est vivement recommandé au lecteur ayant des difficultés pour imaginer les représentations spatiales des molécules, de se munir d'une boîte de modèles moléculaires, que l'on trouve dans les magasins spécialisés dans la vente de matériels scientifiques à vocation pédagogique.

4.1 Stéréoisomères

Les stéréoisomères sont des isomères qui **ne diffèrent entre eux que par la disposition relative, dans l'espace, des groupes ou atomes qui les composent, lesquels restent identiques**. Il existe des **stéréoisomères conformationnels** qui diffèrent par leurs conformations (§ 4.3) et des **stéréoisomères configurationnels** qui diffèrent par leurs configurations (§ 4.5).

4.2 Stéréochimie

La stéréochimie est **une partie de la chimie qui étudie les stéréoisomères**, leurs formations, et leurs éventuelles transformations en d'autres stéréoisomères dans les réactions.

4.3 Stéréoisomères conformationnels, conformères ou rotamères

Les molécules qui peuvent former divers **stéréoisomères** **<u>par simple(s) rotation(s) autour de leurs liaisons simples σ</u>** sont dites « **molécules flexibles** » : les différentes structures spatiales qui en résultent sont appelées **conformations**. Deux stéréoisomères de conformations différentes sont appelés **conformères ou rotamères**.

De nombreuses interactions électrostatiques existent entre les atomes d'une molécule en raison de leurs densités électroniques qui peuvent leur affecter des charges partielles positives (+δ) ou négatives (-δ) dues à leur nature et leur environnement chimique (divers effets électroniques comme les effets inducteurs (§ 5.5), mésomères (§ 5.6), caractères acides et basiques, liaisons hydrogènes (§ 5.8), gênes stériques liées aux atomes volumineux comme le chlore, le brome, les groupes alkyles ramifiés comme le groupe *t*-butyle -$C(CH_3)_3$...). Ces interactions repoussent ou attirent les atomes entre eux selon leurs charges et /ou leurs volumes rendant le passage d'une conformation à une autre parfois difficile : on dit qu'il existe **des barrières de potentiel** qui favorisent certaines conformations de la molécule, dites stables. Elles correspondent aux valeurs d'énergies potentielles moléculaires les plus faibles. Pour passer d'une conformation à une autre, il faut donc franchir ces barrières de potentiel en apportant de l'énergie à la molécule (par chauffage ou rayonnement ultraviolet). Il existe donc des conformations privilégiées **plus stables que d'autres, à 25 °C**, qui seront, a priori, **les plus présentes**.

4.3.1 – Analyse conformationnelle

L'étude de l'existence des conformations privilégiées d'une molécule et des relations physicochimiques et chimiques qui l'accompagnent est appelée « analyse conformationnelle ». La représentation de *Newman* des conformères permet de l'appréhender très facilement.

4.3.2 – Représentation de *Newman*

Soit la représentation projective de l'éthane (figure 4.1), on voit qu'en faisant tourner le carbone 2, ou C-2, par rapport au carbone 1, ou C-1, il est possible d'obtenir **une**

infinité de conformations. Seules, deux d'entre elles font l'objet d'une étude car elles correspondent à différents paliers de l'énergie potentielle de la molécule avec **franchissements de barrières de potentiel ou barrières d'interconversion**. Les multitudes d'autres conformations possibles sont regroupées sous l'appellation de **conformations obliques**.

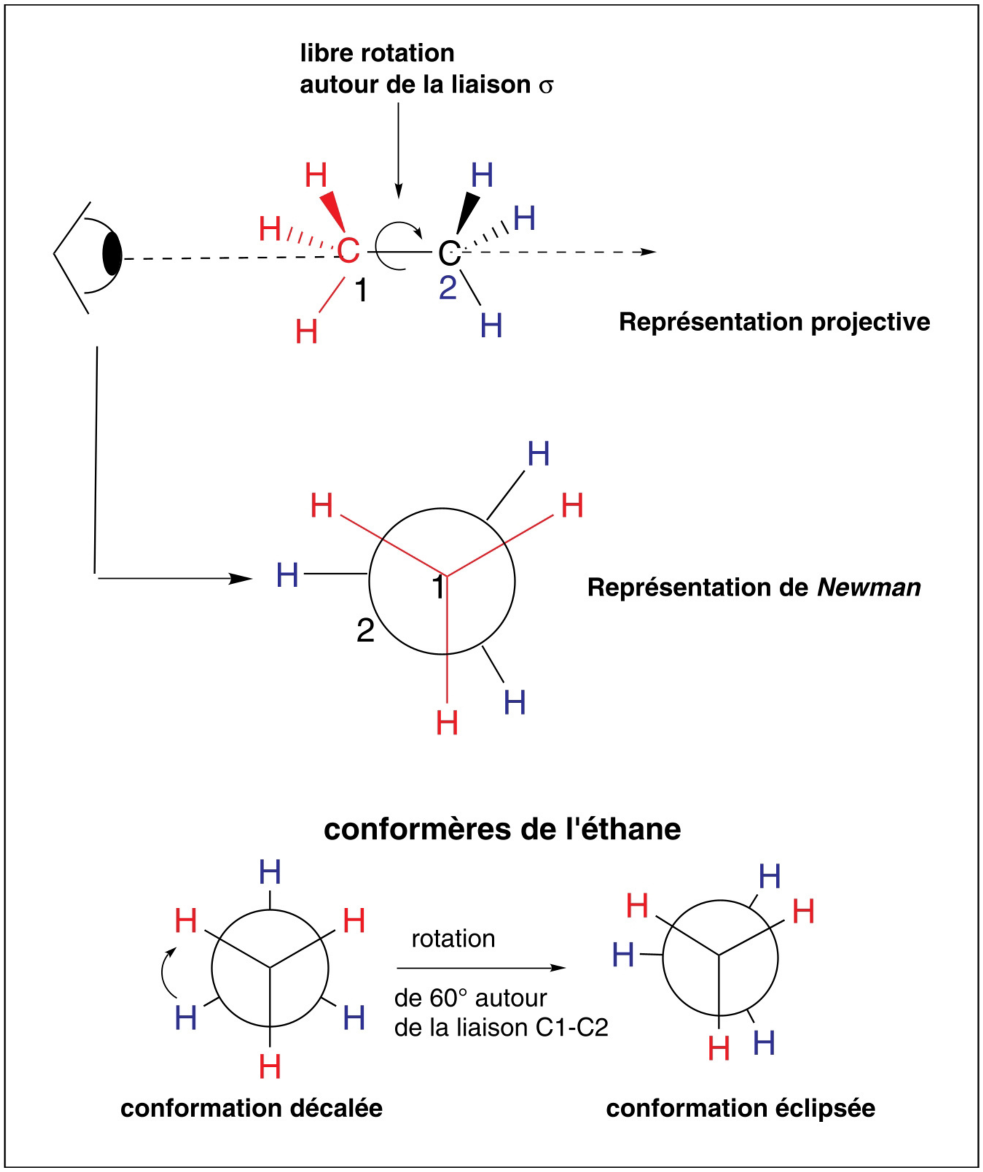


Figure 4.1

Pour dessiner aisément les conformères, **la représentation de *Newman*** est utilisée. Elle consiste à dessiner ce qui est vu par un observateur (figuré par un œil dans la figure 4.1) lorsqu'il dispose la molécule devant lui selon l'axe de la liaison C-1-C-2. Il voit alors 3 liaisons à 120° pour les trois substituants de C-1, et de même pour C-2, ce second carbone étant symbolisé dans cette représentation par un cercle, pour des raisons de clarté. Lorsque des liaisons de C-2 sont cachées par celles de C-1 (**conformations éclipsées**), on décale légèrement les traits pour faciliter le dessin (comme dans la figure 4.1).

Dans le cas le plus simple, l'éthane, il existe deux conformères, **gauche** (ou **décalée**) et **éclipsée**, comme le montre la figure 4.1

Dans la figure 4.2 sont représentés les divers conformères du *n*-butane choisis selon les critères indiqués ci-dessus, ils sont obtenus en faisant tourner plusieurs fois de 60° le carbone 2 par rapport au carbone 1 autour de la liaison C1-C2.

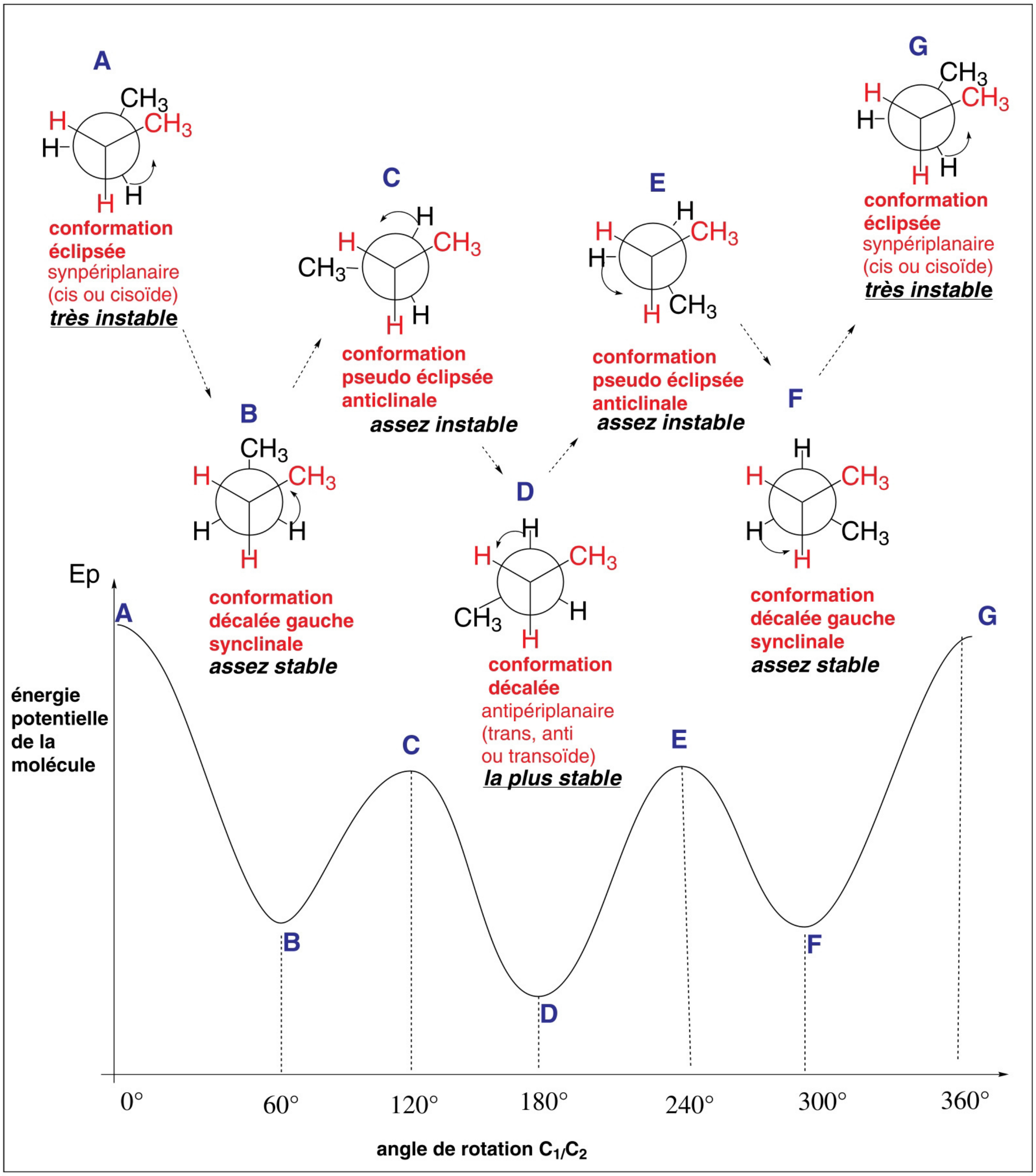


Figure 4.2

Les 6 conformères les plus importants du butane, sont représentés dans la figure 4.2. Dans la conformation **éclipsée** (dite aussi **synpériplanaire**, ***cis*** ou **cisoïde**) (**A**), le substituant le plus gros du C-1 éclipse le substituant le plus gros de C-2. La distance

entre les deux groupes est la plus faible de toutes les conformations et si les groupes sont de même nature électrostatique, ils se repoussent car les interactions sont très fortes. Il peut y avoir aussi gêne stérique si les deux groupes sont volumineux, et la conformation est très instable : l'énergie potentielle de la molécule est alors la plus élevée comme le montre la courbe Ep = f (angle de rotation C-1/C-2). Cet effet est amoindri dans les conformations **partiellement ou pseudo éclipsées** anticlinales (**C** et **E**) : elles sont un peu moins instables.

Par contre, parmi les 3 conformations **décalées, anti** (**D**) **et décalées gauches synclinales** (**B** et **F**), plus stables que les conformations éclipsées, **la conformation antipériplanaire (trans, anti, ou transoïde)** (**D**) dans laquelle les deux groupes méthyle, les plus gros des deux carbones, sont éloignés au maximum l'un de l'autre, est **la plus stable :** elle correspond **au minimum d'énergie potentielle de la molécule** (interactions les plus faibles entre groupes volumineux, dues à leur éloignement).

Les variations d'énergie potentielle lors du passage d'un conformère à un autre, dans le cas de composés aliphatiques restent relativement faibles, environ 10-15 kJ mol^{-1} au maximum, ce qui explique l'impossibilité d'isoler des conformères à température ordinaire. Par contre, à très basse température, inférieure à –150 °C, il est possible d'isoler le conformère le plus stable. Par ailleurs, il a été démontré que les cristaux étaient constitués d'un seul type de conformère.

Parfois, des interactions intramoléculaires entre deux fonctions peuvent stabiliser des conformations considérées a priori comme instables. C'est le cas des 1,2-diols ou glycols dont la conformation éclipsée est relativement importante en raison de la création **d'une liaison hydrogène** (§ 5.8) entre le H d'un groupe OH qui possède une charge partielle positive, et l'oxygène du second groupe OH, qui, au contraire, possède une charge partielle négative (figure 4.3).

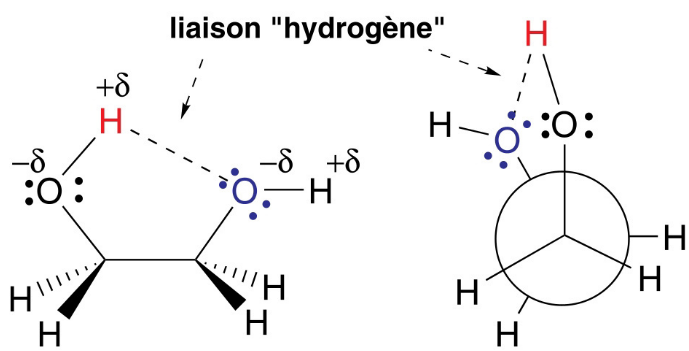
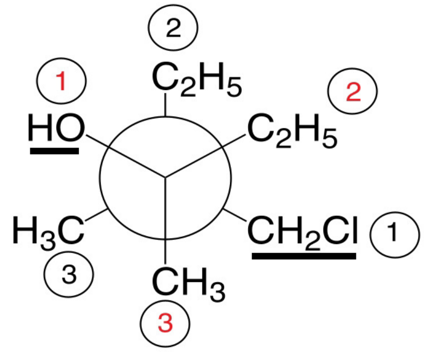


Figure 4.3

Pour l'analyse conformationnelle, s'il existe plusieurs substituants différents sur les deux carbones considérés, les noms des conformères sont définis après avoir recherché **le substituant de chaque carbone qui est prioritaire selon la règle des priorités indiquée pour la détermination des isomères géométriques *E* ou *Z*** des dérivés éthyléniques. On se réfère ensuite à ce qui a été indiqué pour les groupes méthyles (prioritaires par rapport aux hydrogènes) des conformères du *n*-butane, comme dans l'exemple suivant de la figure 4.4.



Dans cet exemple, les deux groupes prioritaires de chacun des carbones C-1 et C-2 sont en position *trans* l'un par rapport à l'autre: il s'agit donc d'une conformation décalée antipériplanaire transoïde, la plus stable.

Figure 4.4

(voir aussi les barrières d'interconversion dans les composés mésomères, § 5.6.8).

4.3.3 – Conformations des cycloalcanes

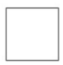
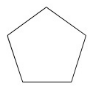
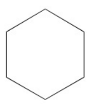
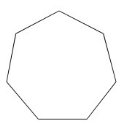
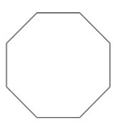
4.3.3a – Tension dans les cycles

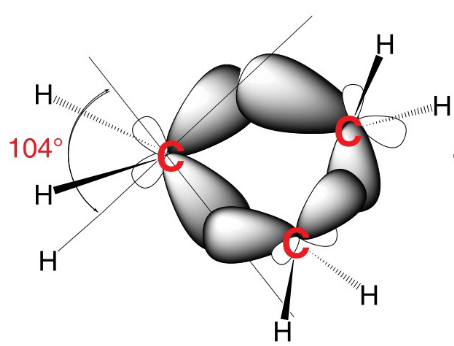
L'angle dièdre d'un carbone hybridé « sp^3 » est de 109°28'. Les angles d'un triangle comme celui du cyclopropane est de 60°, d'un carré comme le cyclobutane, de 90°, d'un hexagone comme le cyclobutane, de 120°. Cela suppose que lorsqu'on passe du propane, système acyclique où tous les angles de liaisons sont normaux, soit de 128°28', au cyclopropane, il faut apporter suffisamment d'énergie pour contraindre les atomes de carbones à accepter des angles de liaisons entre eux plus faibles, ce qui s'exprime par **une tension dans le cycle (théorie de *Baeyer,*** 1885**)**. Cela est vrai pour tous les cycloalcanes (tableau 4.1), mais à des degrés divers. Ainsi, la tension de cycle est la plus élevée pour **les petits cycles**, cyclopropane (nC = 3) et cyclobutane (nC = 4). Elle diminue sensiblement pour les **cycles courants ou normaux**, cyclopentane (nC = 5) et cyclohexane (nC = 6). Cette tension s'élève de nouveau pour les **cycles moyens** (nC compris entre 8 et 12) pour atteindre un sommet pour nC = 9 (cyclononane, 54,5 kJ mol^{-1}) puis diminue de nouveau pour atteindre une nouvelle valeur faible pour nC = 14 (cyclotétradécane, 0,9 kJ mol^{-1}) qui fait partie des **grands cycles** nC > 12. La tension de cycle attachée à chaque groupe CH_2 qui compose le cycle suit des variations proches de celles données pour le cycle lui-même. L'agrandissement du cycle apporte une flexibilité de la molécule qui la rapproche de plus en plus d'une chaîne acyclique.

On peut déduire de ces observations que les cycles dits courants seront plus faciles à former et plus difficiles à ouvrir que les petits cycles. Les cycles courants sont donc plus stables que les petits cycles.

Comment quantifier cette tension de cycle ? Lorsqu'on brûle un alcane acyclique non ramifié, propane, *n*-butane, *n*-pentane, l'augmentation de $\Delta H°$ (combustion) pour l'augmentation d'un carbone de la chaîne carbonée est d'environ –685,5 kJ mol^{-1}. Le $\Delta H°$ de combustion calculé pour le cyclopropane est donc de –685,5 kJ mol^{-1} × 3 = –1975,5 kJ mol^{-1}. Expérimentalement, il est de –2091,2 kJ mol^{-1}. La différence entre ces

deux valeurs théorique et expérimentale est attribuée à la **tension de cycle** soit 115,7 kJ mol^{-1}. Quelques valeurs sont données dans le tableau 4.1.

cycle		nC	tension de cycle en kJ mol^{-1}	tension de cycle / CH_2 en kJ mol^{-1}
 cyclopropane	petits cycles	3	115,7	38,6
 cyclobutane	petits cycles	4	110,3	27,6
 cyclopentane	cycles courants	5	27,5	5,5
 cyclohexane	cycles courants	6	0,8	0,1
 cycloheptane	cycles moyens	7	27,2	3,9
 cyclooctane	cycles moyens	8	42,3	5,3
et nC → 12	cycles moyens			
nC > 12 →	grands cycles			



orbitales hybridées sp^3 de liaisons C-C dans le cyclopropane

Tableau 4.1

Si l'on considère le cyclopropane, l'angle <u>interorbitale</u> n'est pas de 60° mais de 104° en raison d'un recouvrememt des orbitales hybridées pas tout à fait linéaire.

Afin de rendre la tension de cycle la plus faible, les liaisons σ vont utiliser la libre rotation entre atomes du cycle pour accèder à divers conformères parmi lesquels certains sont prépondérants en raison d'une plus grande stabilité relative. Donc, aucun cycloalcane n'est plan (contrairement à la théorie ancienne de *Baeyer* (1885), à l'exception du cyclopropane).

4.3.3b – Conformations du cyclopropane, du cyclobutane et du cyclopentane

Le cyclopropane ne possède qu'une seule conformation car il est plan tandis que le cyclobutane et le cyclopentane sont en équilibre chacun avec deux conformations qui se situent chacune dans deux plans, dites « en enveloppe » dans le cas du cyclopentane (figure 4.5).

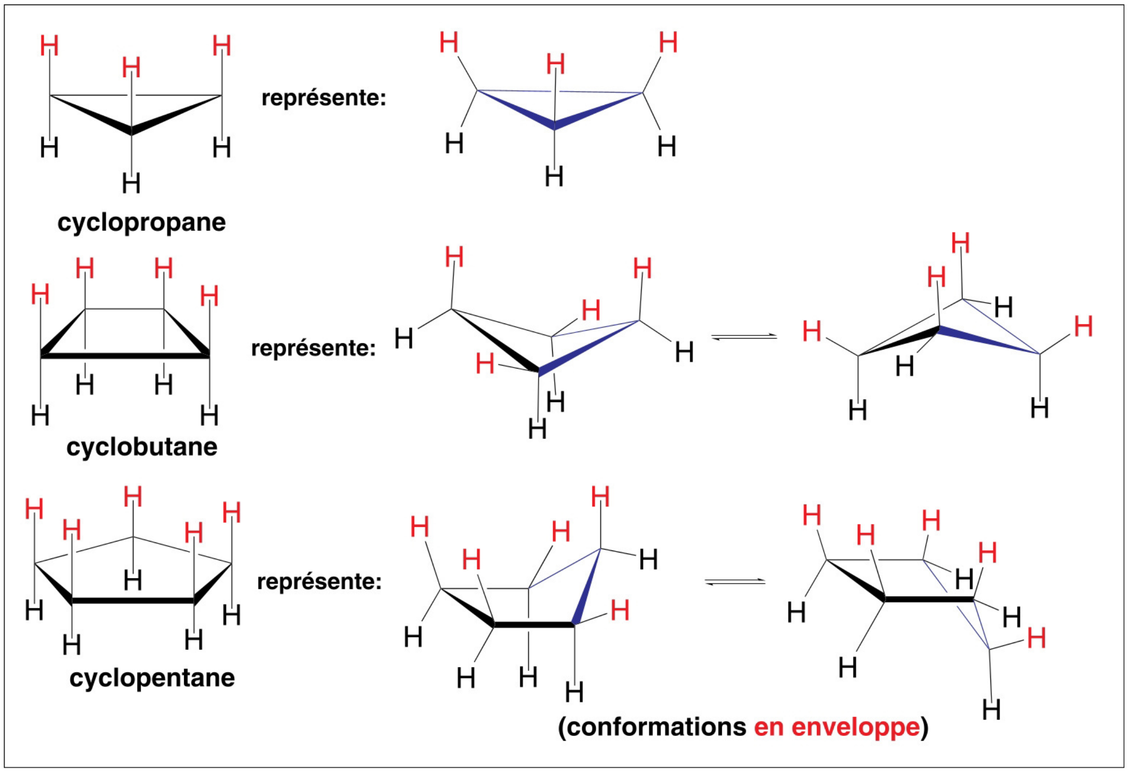


Figure 4.5

4.3.3c – Conformations du cyclohexane

Le cyclohexane est un cycloalcane saturé obtenu par hydrogénation totale du benzène (schéma 4.1).

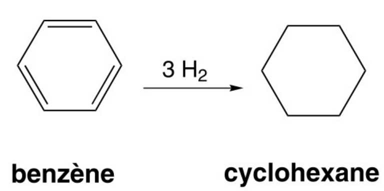


Schéma 4.1

C'est une structure qui est présente dans de nombreux composés naturels comme les stéroïdes (cholestérol, hormones stéroïdes...). Tous les carbones sont hybridés « sp^3 » avec des angles de valence de 109°28', ce qui est inférieur à l'angle dièdre d'un hexagone (120°). On en déduit facilement que le cyclohexane ne peut pas être plan et subit une torsion de ses liaisons. Il peut exister sous 4 conformations principales (figure 4.6) : 2 conformations rigides appelées « **chaise** » et 2 conformations flexibles appelées « **bateau** », en raison de leurs analogies de formes **:**

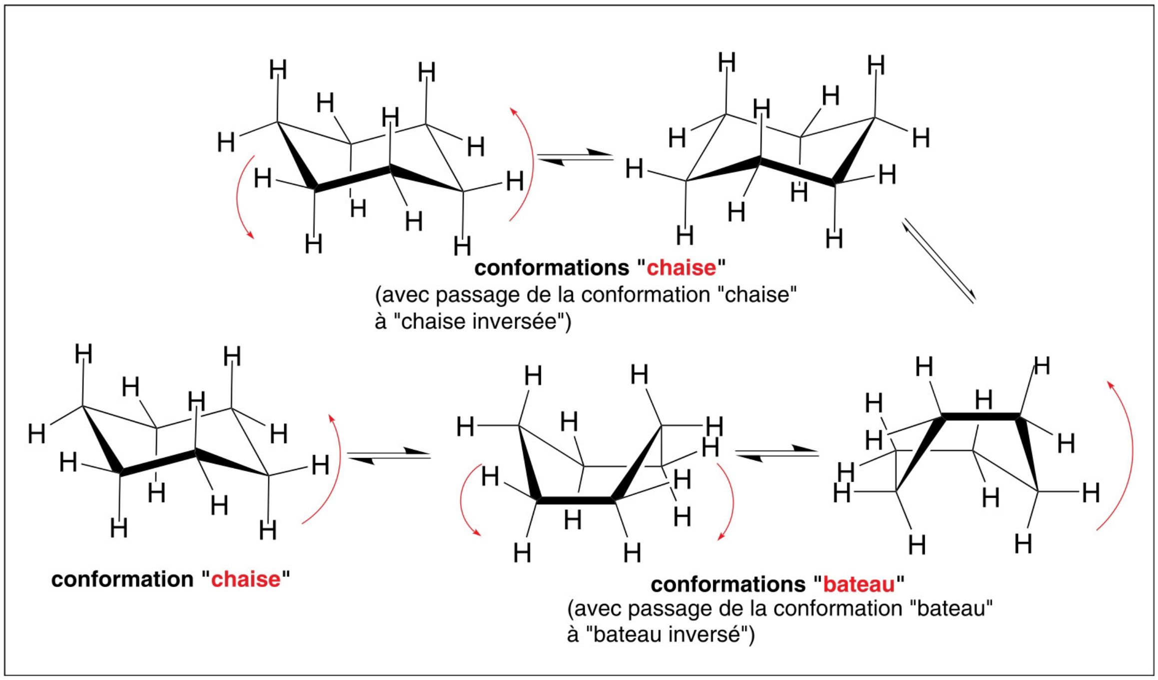


Figure 4.6

Les conformations « **chaise** » sont celles dont les interactions entre les divers substituants (surtout lorsqu'ils sont différents de H) sont les moins importantes, (**tension transannulaire faible**) en raison de leur éloignement maximum les uns des autres, et l'énergie potentielle de la molécule la plus faible, ce qui rend ces conformations **les plus stables**, à température ordinaire. Elles sont donc favorisées.

Le passage d'une forme « chaise » à la forme « chaise inversée » nécessite beaucoup d'énergie en raison de la rigidité de cette conformation. Il en est de même du passage de la conformation « chaise » à la conformation « bateau ».

Par contre, le cyclohexane en conformation « bateau » présente une flexibilité telle, qu'une de ses liaisons peut être tordue par rapport à celle adjacente en produisant des conformations appelées « **bateau-croisé** » ou « **bateau-flexible** », légèrement plus stables que les conformations « bateau » donc favorisées (figure 4.7). Le passage d'une conformation « bateau-croisé » à son inverse s'effectue *via* la conformation « bateau » avec apport d'énergie.

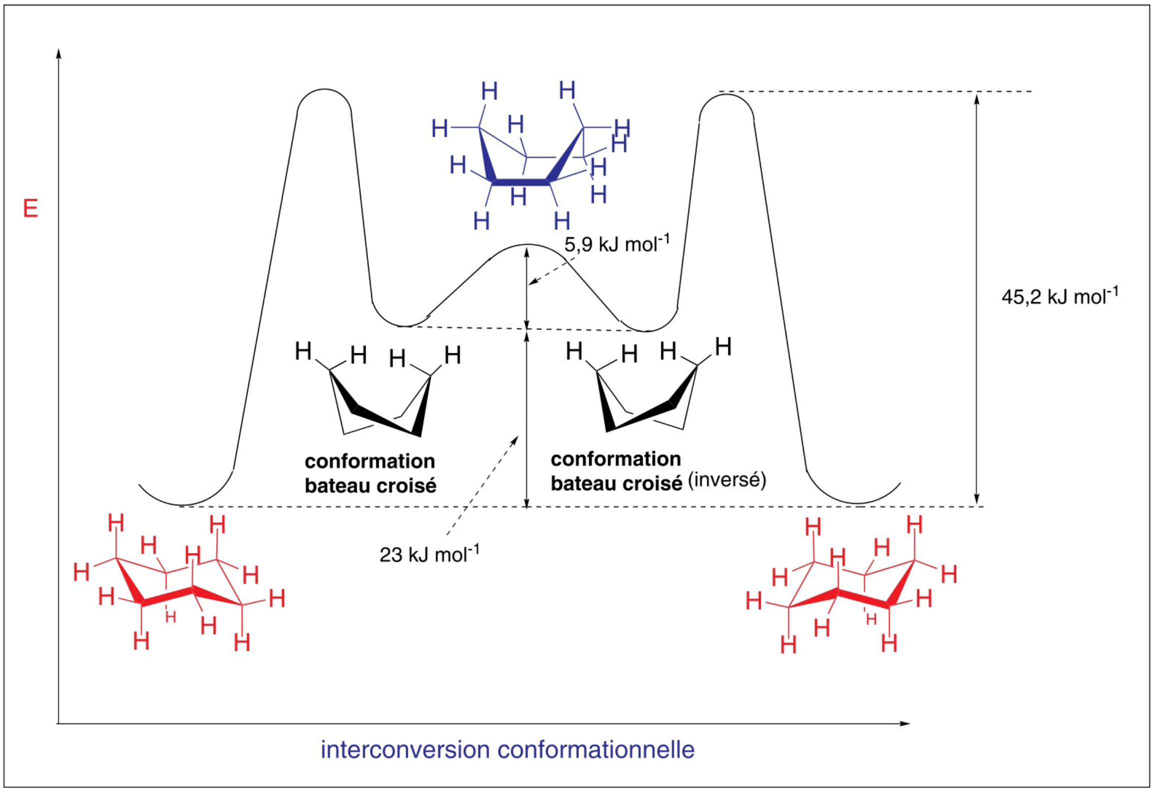


Figure 4.7

Comme le montre la figure 4.8, le cyclohexane (non substitué), en conformation chaise, possède :

– un **axe de symétrie ternaire** (§ 4.5.4) qui passe par son centre de gravité (en faisant tourner le cyclohexane de 120° autour de cet axe, on obtient une structure superposable à la structure de départ. Il en est de même après une nouvelle rotation de 120°, ...

– un **plan « moyen » dit équatorial** de la molécule peut être défini. Il est perpendiculaire à cet axe au centre de gravité (centre de symétrie) et coupe le cyclohexane aux milieux des 6 liaisons C-C. Le cyclohexane possède aussi un axe de symétrie alternant S_6 (§ 4.5.4) ;

– **six substituants** dits **axiaux** ($\mathbf{a_1}$, $\mathbf{a_2}$, $\mathbf{a_3}$ ...) portés par des liaisons parallèles à l'axe ternaire, et

– **six substituants** dits **équatoriaux** ($\mathbf{e_1}$, $\mathbf{e_2}$, $\mathbf{e_3}$...) portés par des liaisons dont les directions se rapprochent du plan équatorial.

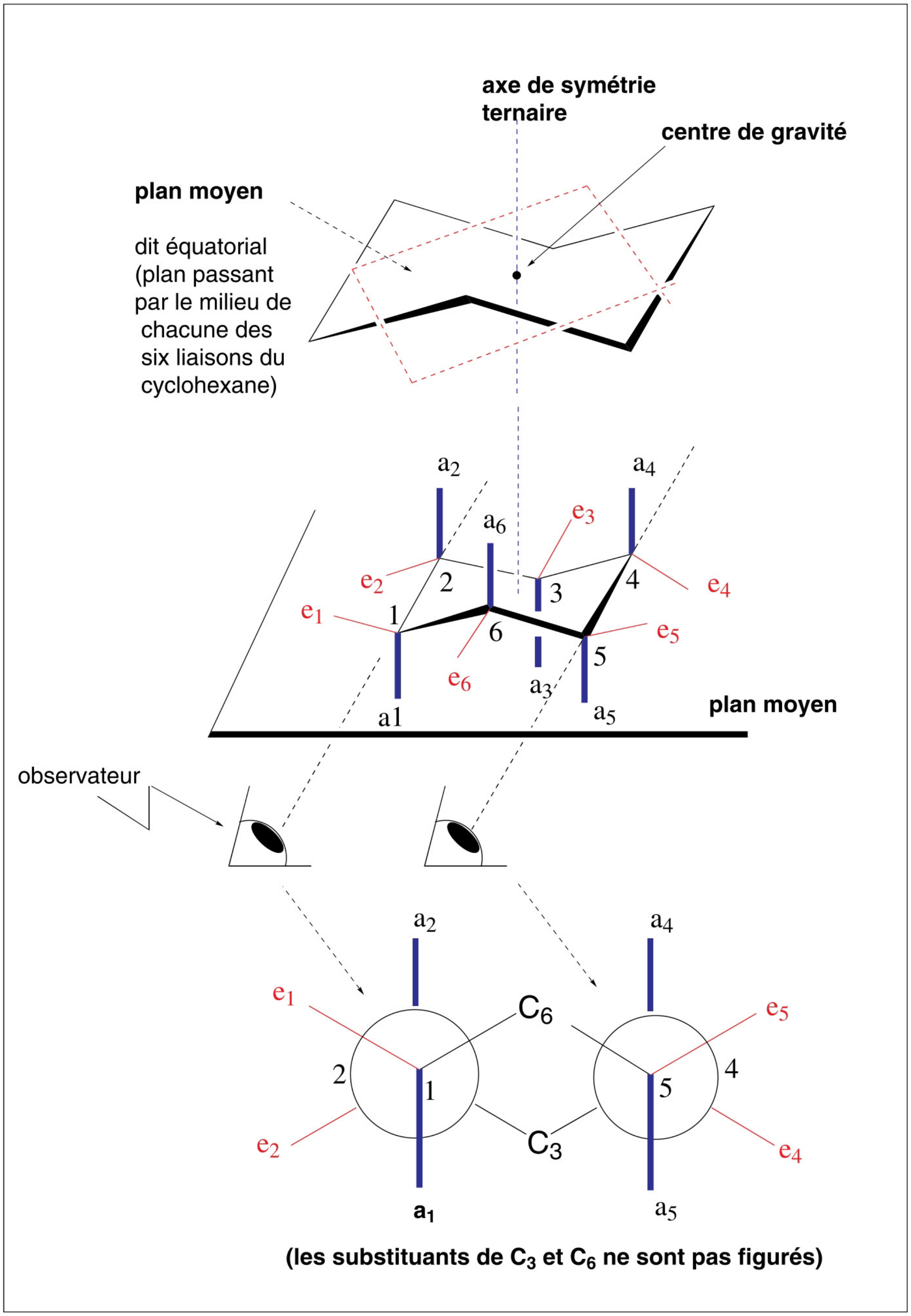


Figure 4.8

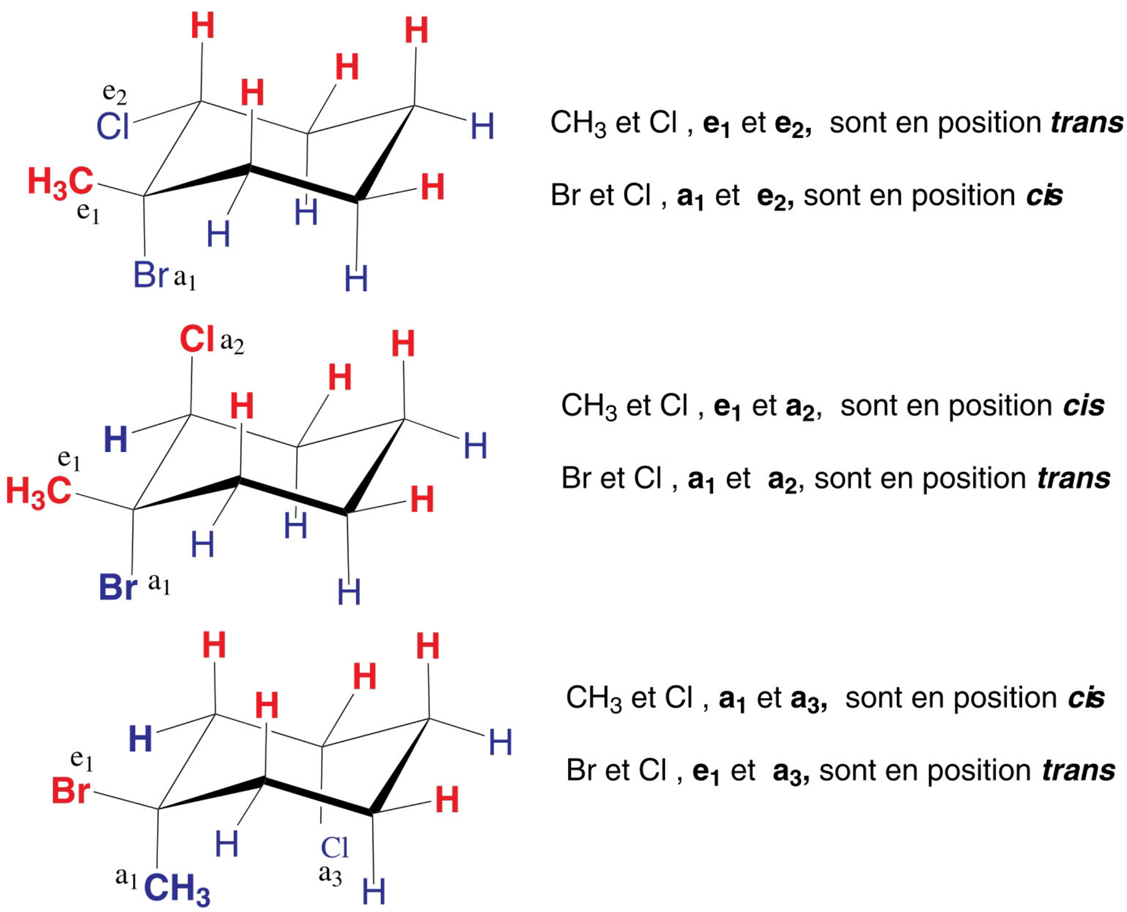
Les représentations de *Newman* du cyclohexane en conformation « chaise » permettent de visualiser les angles compris entre les liaisons axiales et équatoriales pour des substituants des carbones cycliques adjacents. Pour cela, on considère que le cyclohexane est regardé par un observateur selon les deux axes $C_1 \rightarrow C_2$ et $C_5 \rightarrow C_4$.

Par rapport au plan moyen, les liaisons C_1-$\mathbf{a_1}$ et C_2-$\mathbf{a_2}$ sont antiparallèles. Les liaisons C_1-$\mathbf{e_1}$ et C_2-$\mathbf{e_2}$ font entre elles un angle de 60°.

Les couples de substituants $\mathbf{a_1}$**,** $\mathbf{a_2}$, d'une part, et $\mathbf{e_1}$**,** $\mathbf{e_2}$, d'autre part, sont **situés de part et d'autre du plan moyen** : on dira que ces substituants sont en positions ***trans***. Evidemment, cela s'applique aussi pour les couples $\mathbf{a_2}$ et $\mathbf{a_3}$, $\mathbf{e_2}$ et $\mathbf{e_3}$, $\mathbf{a_3}$ et $\mathbf{a_4}$...

Les couples de substituants $\mathbf{a_1}$ **et** $\mathbf{e_2}$, d'une part, et, $\mathbf{e_1}$ et $\mathbf{a_2}$, d'autre part, sont **situés du même côté du plan moyen :** on dira que ces substituants sont en positions ***cis***. Il en est de même pour les couples $\mathbf{a_2}$ et $\mathbf{e_3}$, $\mathbf{e_2}$ et $\mathbf{a_3}$, $\mathbf{a_3}$ et $\mathbf{e_4}$...

Pour les substituants en positions 1 et 3 du cycle, deux substituants portés par des liaisons axiales sont en position ***cis*** ($\mathbf{a_1}$ et $\mathbf{a_3}$ par exemple) et deux substituants dont l'un est porté par une liaison axiale et l'autre par une liaison équatoriale ($\mathbf{a_1}$ et $\mathbf{e_3}$) sont en position ***trans***. Quelques exemples sont donnés dans la figure 4.9



(en rouge: substituants au-dessus du plan moyen
en bleu : substituants au-dessous du plan moyen)

Figure 4.9

Si on passe de la conformation « chaise » à la conformation « chaise inversée », par rotation autour des liaisons σ C-C du cycle, **les substituants qui étaient axiaux au départ deviendront équatoriaux dans la conformation inversée et *vice-versa*** (figure 4.10).

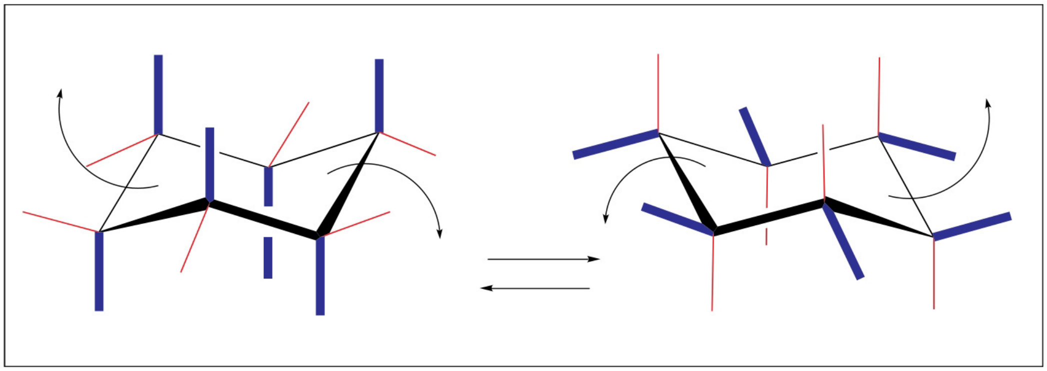


Figure 4.10

Remarque : pour bien représenter le cyclohexane et les liaisons à ces différents substituants dans la conformation chaise, la plus utilisée, il est important de respecter le parallèlisme de certaines liaisons figurées par des couleurs identiques dans la figure 4.11.

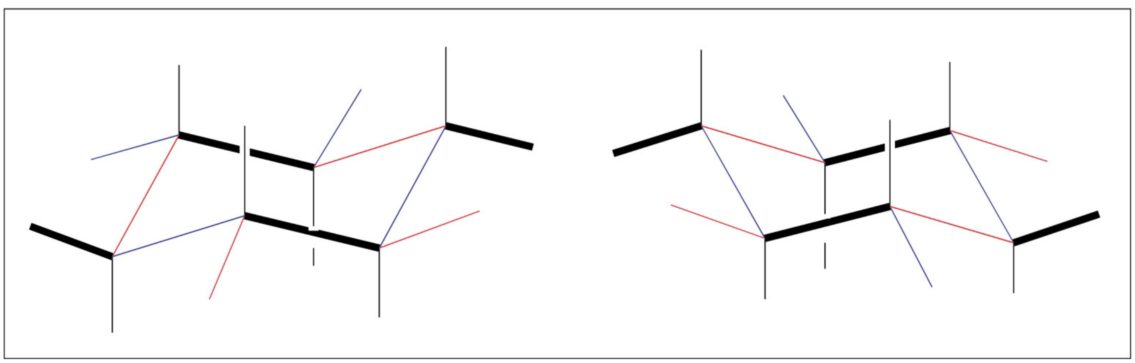


Figure 4.11

4.4 Nomenclature *E* et *Z* dans les cycles

Ce qui a été indiqué pour les isomères géométriques ***E*** et ***Z*** peut s'appliquer aussi aux composés cycliques. Dans ce cas, l'isomère ***E*** est celui qui a les groupes de plus haute priorité de part et d'autre du plan défini par le cycle (cyclopropane) ou du plan moyen (cyclohexane), et inversement, pour les isomères ***Z*** correspondants. Trois exemples sont donnés dans la figure 4.12.

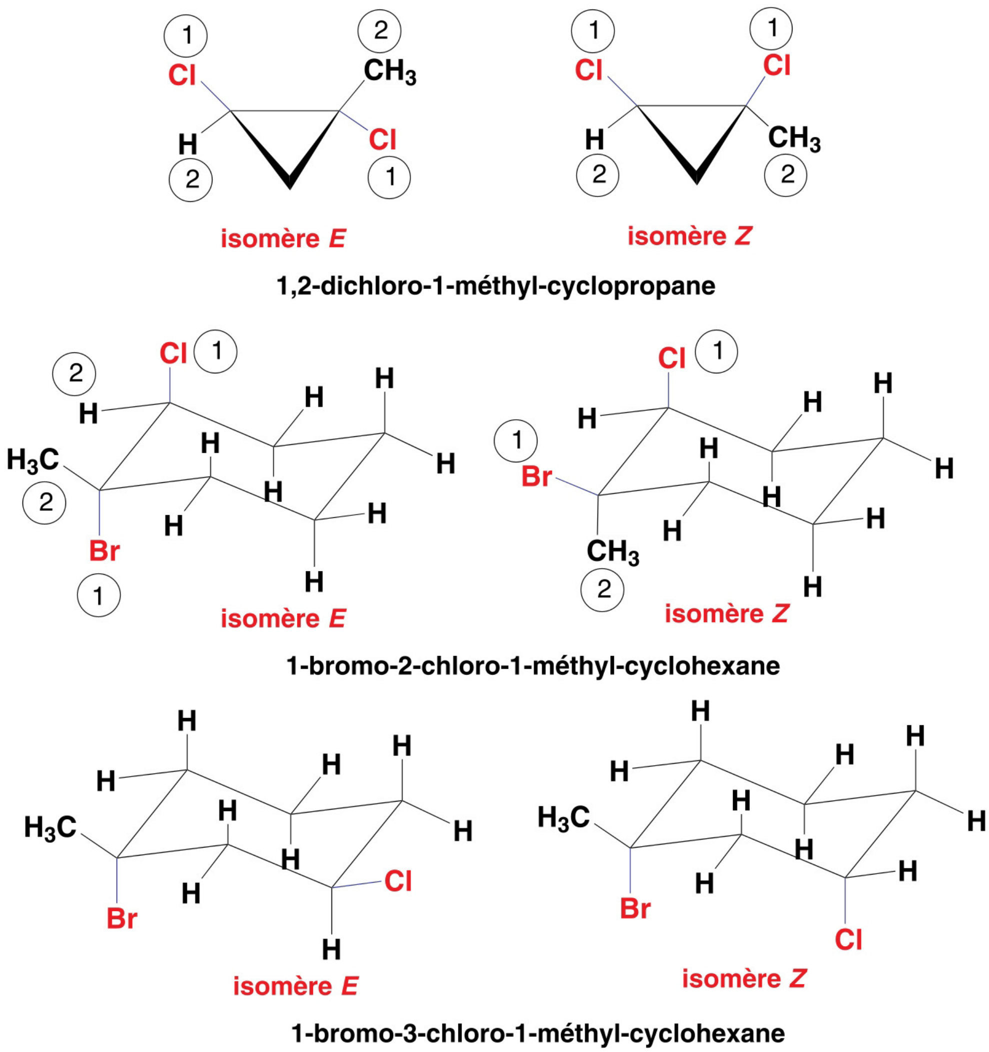


Figure 4.12

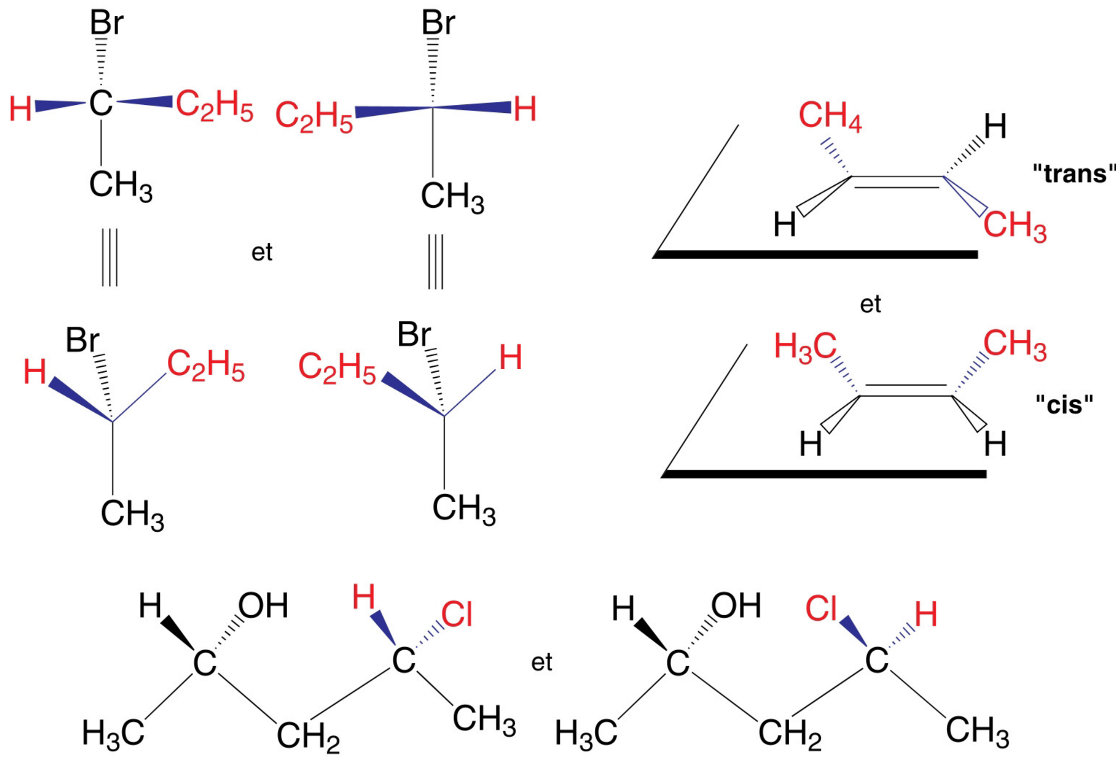
4.5 Stéréoisomères configurationnels

Les stéréoisomères configurationnels sont des **stéréoisomères qui se différencient par leurs configurations**.

4.5.1 – Configuration

La **disposition <u>fixée</u> et relative des substituants d'un atome dans l'espace** définit sa configuration. Ce terme s'applique plus particulièrement aux atomes au moins trivalents ayant des substituants tous différents entre eux, et susceptibles de créer un centre chiral (§ 4.5.6). Contrairement aux conformères qui résultent de rotations autour de liaisons simples σ, **le passage d'un stéréoisomère configurationnel à un autre <u>exige la rupture d'au moins deux liaisons et la création de deux nouvelles</u>.**

Dans la mesure où le passage d'une forme ***E*** d'un alcène à la forme ***Z*** nécessite d'inverser les substituants d'un carbone, les configurations de ces deux isomères sont différentes et il s'agit d'isomères configurationnels (figure 4.13).

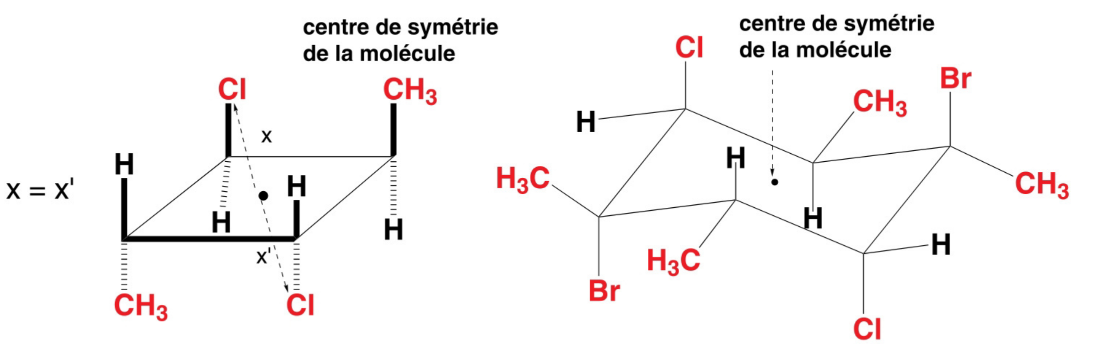


couples de stéréoisomères configurationnels

Figure 4.13

4.5.2 – Centre de symétrie moléculaire

Si d'un point de l'espace, on peut faire correspondre des atomes identiques par une ligne passant par ce point et éloignés d'une distance égale de ce point, et cela pour tous les atomes qui constituent la molécule, ce point est le centre de symétrie de la molécule (ex : le *trans*-1,3-dichloro-*trans*-2,4-diméthylcyclobutane et le 1,4-dibromo-2,5-dichloro-1,3,4,6-tétraméthyl-cyclohexane) (figure 4.14).

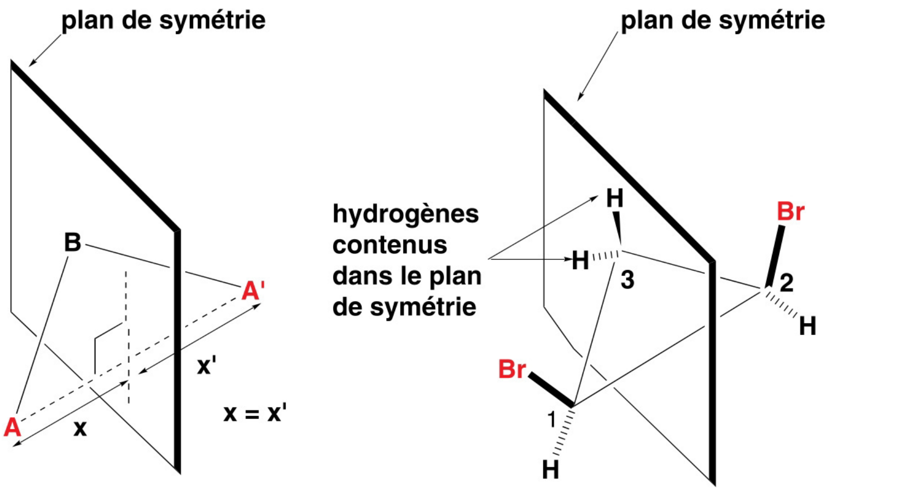


***trans*-1,3-dichloro-*trans*-2,4-diméthylcyclobutane** **1,4-dibromo-2,5-dichloro-1,3,4,6-tétraméthyl-cyclohexane**

Figure 4.14

4.5.3 – Plan de symétrie moléculaire

Une molécule possède un plan de symétrie si la réflexion des atomes A, B, C…situés d'un côté de ce plan, associe à chacun d'eux des atomes **identiques** A', B', C'…, mais de **structures inversées** (configurations inversées pour les atomes tri ou tétravalents).



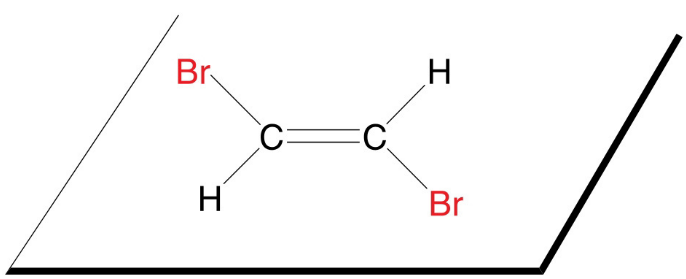
***cis*-1,2-dibromocyclopropane**

(configurations inversées des carbones 1 et 2)

Figure 4.15

Certains atomes peuvent figurer dans ce plan et sont leur propre image par rapport à ce plan (c'est le cas des atomes d'hydrogène du carbone 3 du *cis*-1,2-dibromocyclopropane de la figure 4.15).

Une molécule plane possède un plan de symétrie qui n'est autre que le plan de la molécule. C'est le cas des composés éthyléniques ou alcènes ayant des substituants simples comme par exemple, des halogènes, ou des groupes méthyles (figure 4.16).



***E* (ou *trans*)-1,2-dibromoéthylène**

Figure 4.16

Une molécule peut avoir plusieurs plans de symétrie. Par exemple, le 1,1,2,2-tétrabromocyclopropane possède un premier plan de symétrie perpendiculaire au cycle passant par le carbone 3 et coupant le cycle selon la hauteur du triangle, et un second qui est constitué par la surface du triangle (figure 4.17).

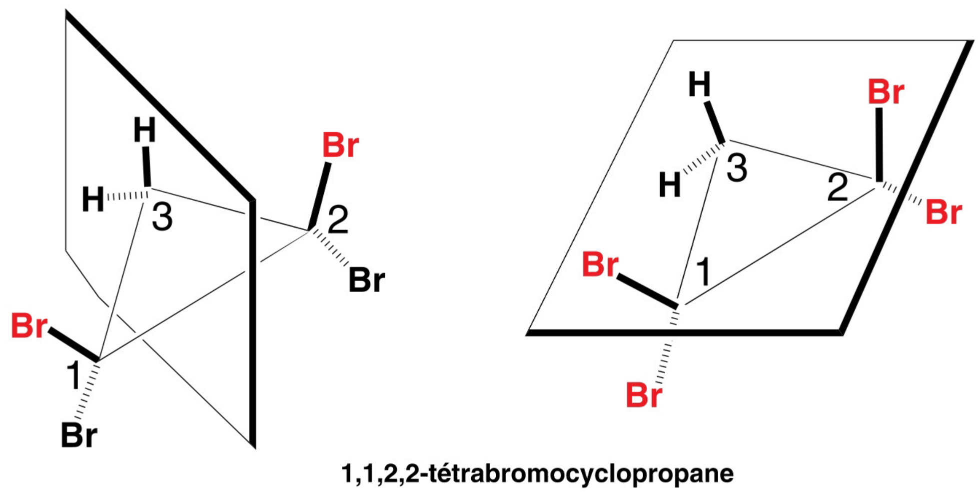


Figure 4.17

4.5.4 – Axe de symétrie alternant (impropre, ou de rotation-réflexion)

Si la rotation d'un angle α° d'une molécule autour d'un axe passant par son centre de gravité, suivie d'une réflexion par rapport à un plan perpendiculaire à cet axe, au centre de gravité de la molécule, fournit une représentation identique à la molécule originale, la molécule possède un axe de symétrie S_n avec $n = 360° / α°$.

Exemple d'axe de symétrie alternant S_4 dans le méthane (figure 4.18) :

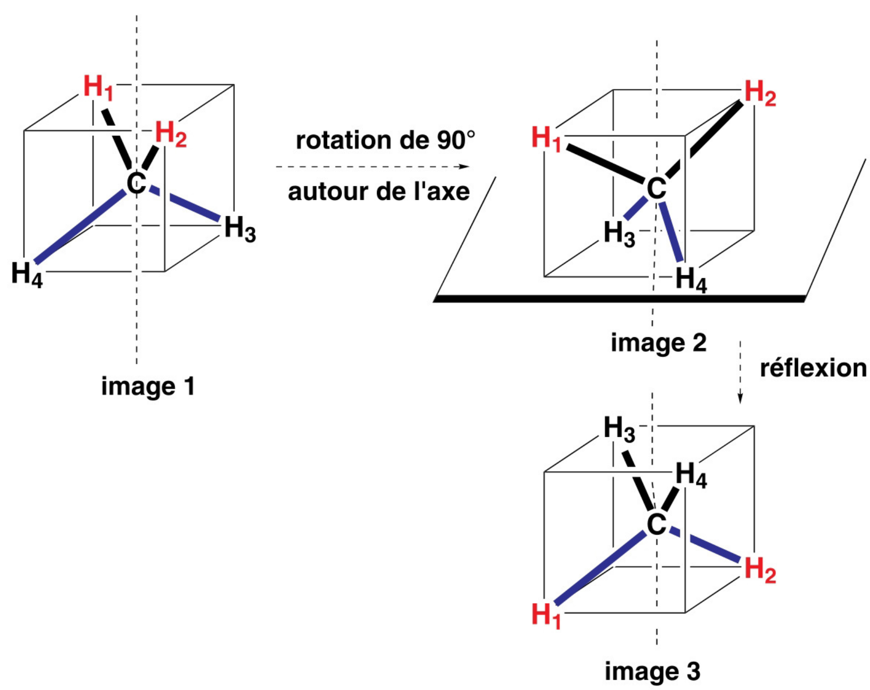


Figure 4.18

Le méthane CH_4 peut être inscrit dans un cube dont le centre est occupé par l'atome de carbone. Si l'**image 1** subit une rotation de 90° autour d'un axe passant par le centre de gravité du méthane, c'est-à-dire, l'atome de carbone, on obtient l'**image 2** dont la réflexion par rapport à un plan perpendiculaire à un axe de symétrie passant par le carbone correspond à l'**image 3**. La comparaison des **images 1 et 3** montre qu'elles sont identiques à la différence près que H_1 a été remplacé par H_3, H_2 par H_4... Le méthane a autant d'axes de symétrie S_4 (360°/ 90°) que de faces/ 2 dans le cube, c'est-à-dire 3.

Un exemple d'axe de symétrie alternant S_6 est fourni par le **cyclohexane** (figure 4.19).

Le cyclohexane défini par l'**image 1** de la figure 4.19 (conformation chaise, § 4.3.3) subit une rotation de 60 °C autour de l'axe qui passe par le centre de gravité de la molécule (centre de symétrie) ce qui conduit à l'**image 2**, laquelle fournit l'**image 3** par réflexion par rapport au plan perpendiculaire à l'axe de rotation au centre de gravité. Si l'on compare l'**image 1** à l'**image 3**, on s'aperçoit qu'elles sont identiques à la différence près que H_1 est remplacé par H_6, H_2 par H_1, etc. Le cyclohexane admet donc un axe de symétrie alternant S_6 (360°/ 60° = 6).

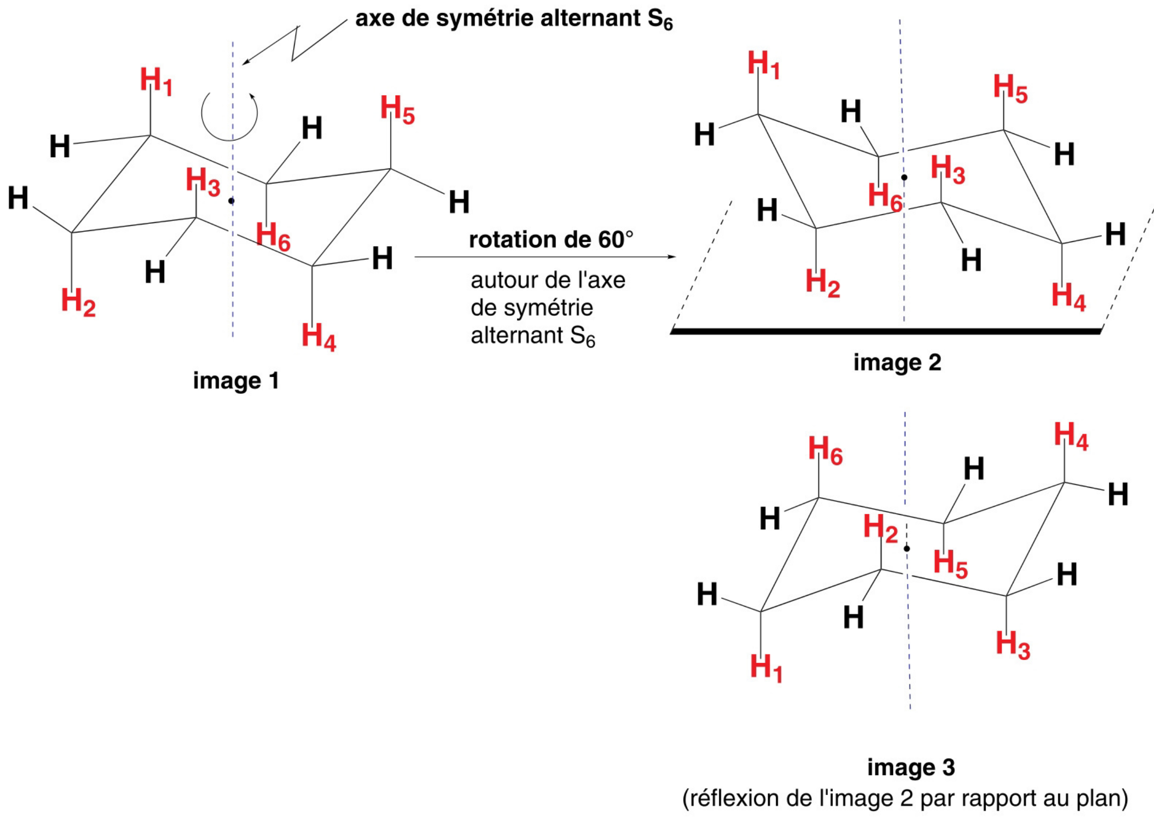


Figure 4.19

L'axe de symétrie alternant S_2 correspond à une symétrie par rapport à un plan (360°/ 180° = 2). Le méthane et le cyclohexane possèdent des axes de symétrie de cette nature.

Le méthane substitué par deux groupes différents possède encore un plan de symétrie ou un axe de symétrie alternant S_2 (figure 4.20). Ce plan est défini par le carbone central et les deux groupes. S'il est substitué par quatre substituants différents, il

n'existe plus aucun axe de symétrie alternant, **le carbone central ainsi substitué est dit asymétrique ou chiral**.

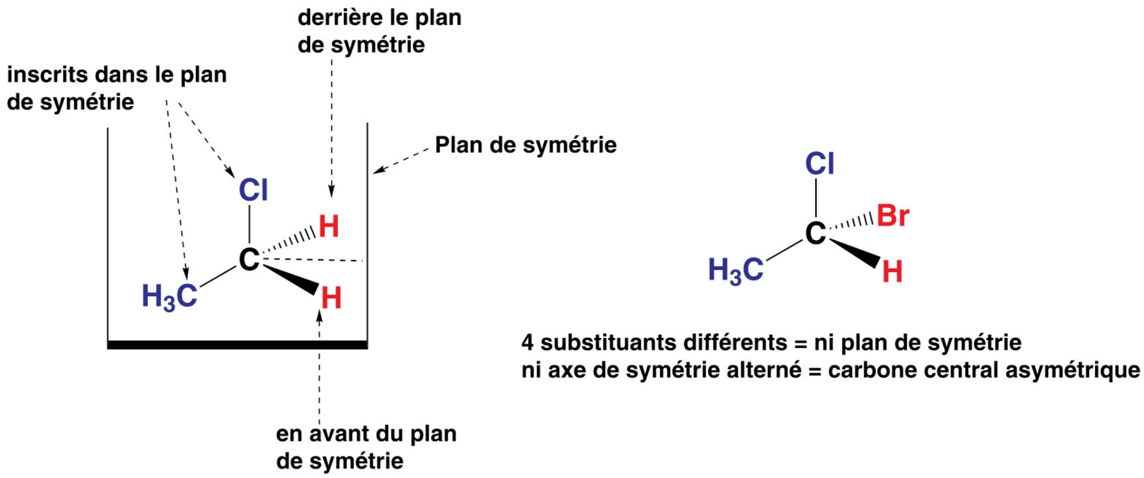


Figure 4.20

4.5.5 – Carbone asymétrique ou carbone chiral

Un carbone hybridé « sp^3 » qui porte quatre substituants différents entre eux, est asymétrique ou chiral.

<u>*Propriétés :*</u> **lorsqu'un carbone (*A*) est asymétrique, son image dans un miroir ou son symétrique par rapport à un plan (*B*) ne peuvent pas lui être superposé.** Lui-même (***A***) et son inverse (***B***) par rapport à un plan représentent **deux configurations inversées de la molécule considérée** (figure 4.21). C'est **un couple d'énantiomères**. Ils sont **images l'un de l'autre dans un miroir (on dit aussi que *B* est <u>l'image spéculaire de *A*</u>, et inversement)**.

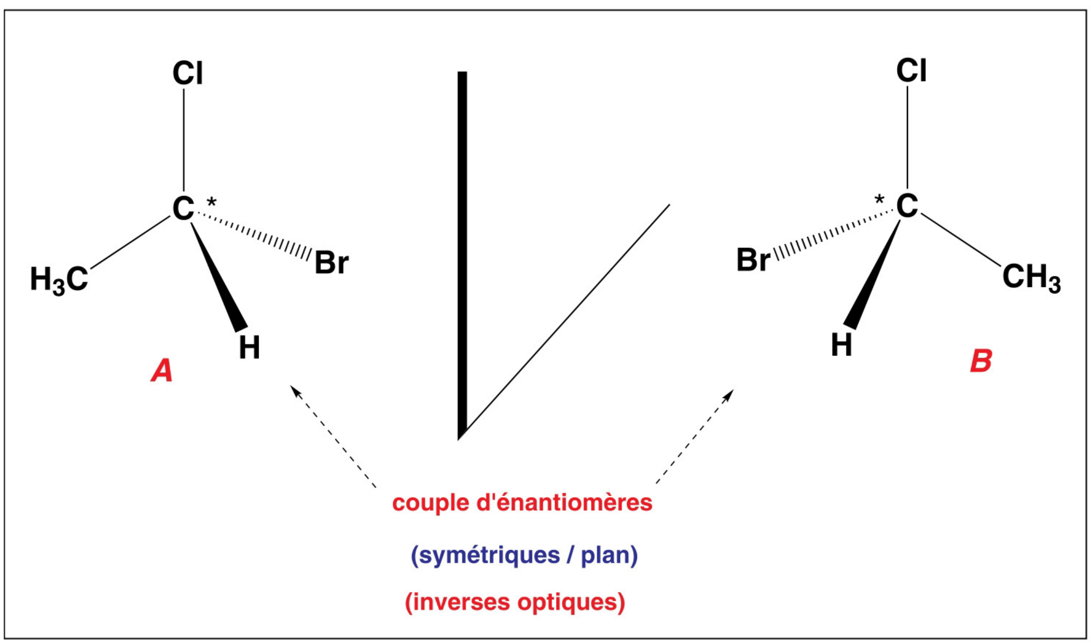


Figure 4.21

L'échange de deux substituants de l'un des deux énantiomères (ici ***B*** dans la figure 4.22), ce qui exige de rompre deux liaisons C-Br et C-H et de rétablir de nouvelles liaisons C-H et C-Br, le transforme en l'autre énantiomère (***A***), donc **inverse sa configuration**.

Autrement dit, **un nombre impair de permutations de deux substituants inverse la configuration du carbone asymétrique. Un nombre pair de permutations de deux substituants conserve la configuration du carbone asymétrique**.

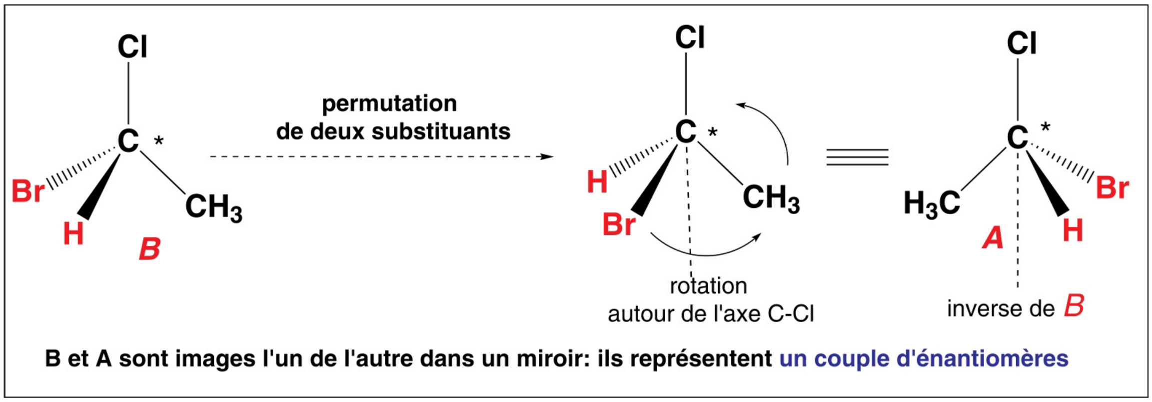


Figure 4.22

La molécule qui possède **un carbone asymétrique**, symbolisé par **C***, n'a **pas d'axe de symétrie alternant**, et par conséquent, **ni plan de symétrie, ni centre de symétrie**.

4.5.6 – Chiral (centre -) ou stéréocentre

Tout atome dont la valence est égale ou supérieure à trois, ayant des substituants tous différents entre eux, peut exprimer une chiralité (en fonction de la nature de l'atome) et peut donc représenter, à l'intérieur d'une molécule, **un centre chiral**. S'il en existe un seul dans la molécule, celle-ci est alors dite **chirale**. S'il en existe plusieurs, la molécule peut être chirale ou achirale, selon le cas (voir diastéréoisomères § 4.5.21).

Avec le **carbone, le silicium** (Si), **le germanium** (Ge), **l'étain** (Sn), **atomes tétravalents**, la création d'un centre chiral est possible (figure 4.23). On peut y ajouter **l'azote**, trivalent, sous forme de **sel quaternaire** (dans la mesure où les quatre groupes substituants sont différents) ou de ***N*-oxyde**, **le phosphore** (P) et **l'arsenic** (As), respectivement, sous formes de **sels de phosphonium** et de **sels d'arsonium**.

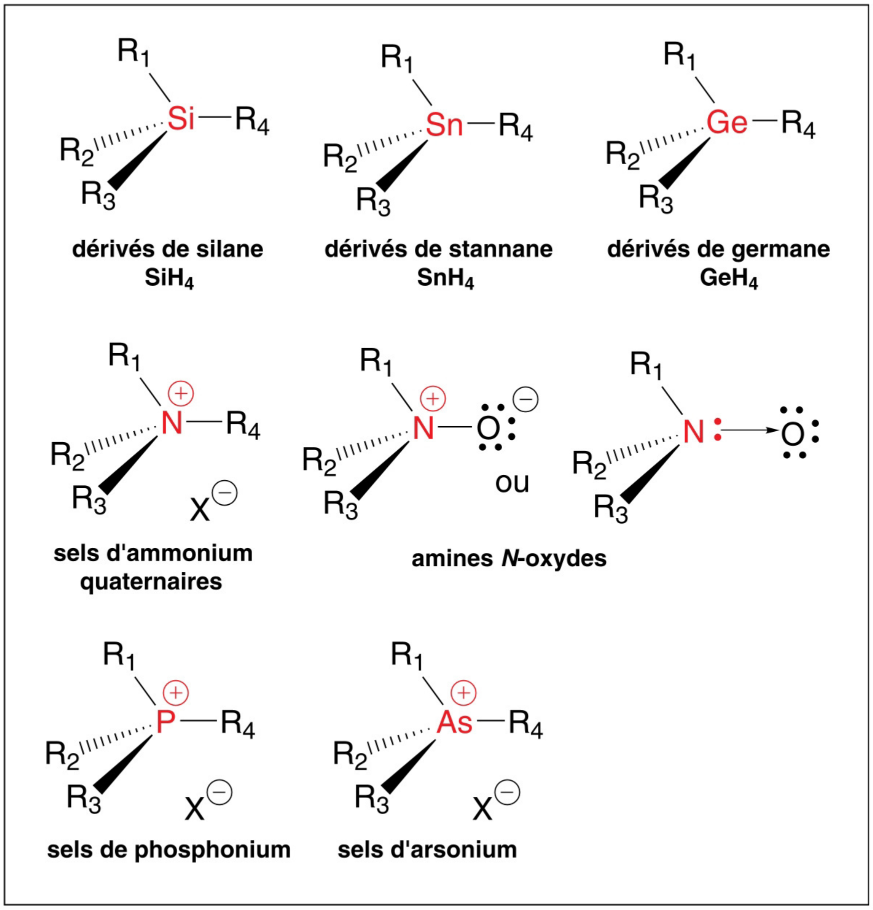


Figure 4.23

Pour les dérivés d'atomes **trivalents** comme **l'azote, le phosphore ou l'arsenic**, qui ont chacun un doublet libre, il existe un phénomène particulier qui limite la chiralité de leurs dérivés substitués par trois groupes différents. Il s'agit de **l'inversion de configuration**. En effet, dans ce cas, les liaisons des substituants peuvent se retourner (comme les baleines d'un parapluie, par grand vent), ce qui inverse la configuration de cet élément. Ce phénomène se reproduit en sens inverse, à une vitesse parfois élevée : il est alors difficile de démontrer la présence de l'une ou l'autre configuration. Lorsque la température est suffisamment abaissée (inférieure à –100 °C), la fréquence des inversions diminue et il est parfois possible de démontrer l'existence des deux énantiomères. Cela est illustré dans la figure 4.24 pour les amines secondaires (R_1 et R_2 = groupes alkyles, R_3 = H), ou tertiaires (R_1, R_2, R_3 = groupes alkyles).

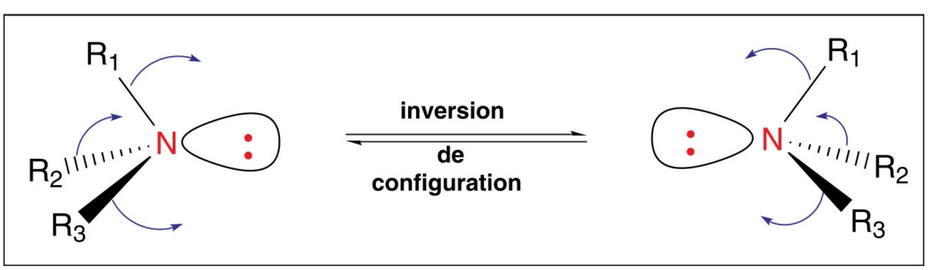


Figure 4.24

Ce phénomène est très rapide pour les dérivés de l'azote, mais moins rapide pour les dérivés du phosphore et lent pour ceux de l'arsenic.

Lorsque l'inversion devient impossible ou difficile, en particulier dans les composés cycliques, chaque énantiomère peut être isolé. C'est le cas de la *N*-chloro-2,2-diméthylaziridine (figure 4.25).

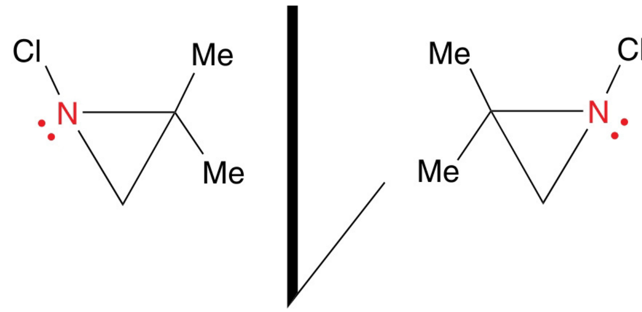


Figure 4.25

Certains sels de soufre, ions sulfonium, $(R_1)(R_2)(R_3)S^+$, d'oxygène, ions oxonium, $(R_1)(R_2)(R_3)O^+$, et les carbanions $(R_1)(R_2)(R_3)C^-$, donnent lieu à ce type d'inversion.

Les sulfoxydes $(R_1)(R_2)S^+\text{-}O^-$ ne donnent pas lieu à ce type d'inversion et il est possible d'isoler chaque énantiomère.

4.5.7 – Énantiomères (couple d'-)

Deux molécules représentent un couple d'énantiomères dans la mesure où elles ont **la même constitution moléculaire (stéréoisomères),** qu'elles sont **chirales** et <u>**symétriques l'une de l'autre par rapport à un plan**</u> ou images l'une de l'autre dans un miroir (figure 4.26).

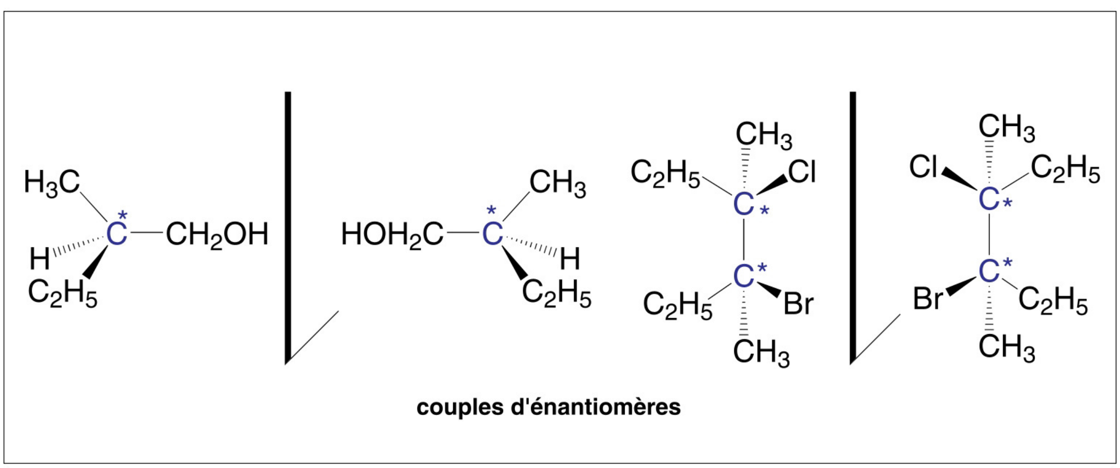


Figure 4.26

Les énantiomères sont aussi appelés **isomères optiques, inverses optiques ou antipodes optiques**. Ils sont les images spéculaires l'un de l'autre.

Les énantiomères peuvent contenir **un ou plusieurs centres chiraux**. Ils sont l'un pour l'autre **des inverses optiques** en raison de **leurs activités inverses sur la lumière polarisée rectilignement** (voir polarimètre § 4.5.8). Leurs solutions de même

concentration dans un même solvant achiral (par exemple : eau ou éthanol), font tourner le plan de polarisation de la lumière polarisée rectilignement, d'un angle α° de valeur absolue égale mais de signes contraires.

Les énantiomères ont strictement les mêmes propriétés chimiques.

Les points de fusion (F °C), points d'ébullition (Eb °C), spectres infrarouges (IR), spectres ultraviolets (UV), spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN, dans les conditions classiques d'enregistrement) sont identiques.

Par contre, leurs activités biologiques (goût, odeur, toxicité...) **et pharmacologiques sont très souvent différentes** comme le montrent les exemples de l'aspartame et de la carvone donnés dans la figure 4.27.

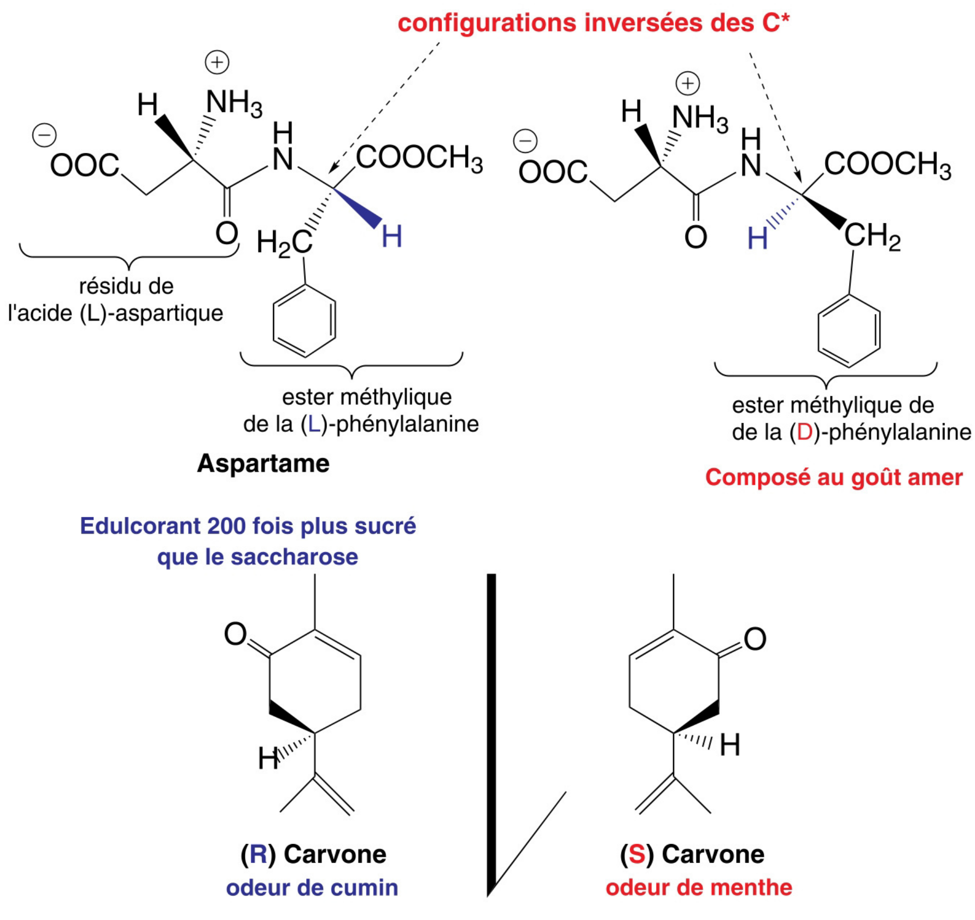


Figure 4.27

4.5.8 – Polarimètre et pouvoir rotatoire spécifique

La polarimétrie consiste à déterminer le pouvoir rotatoire d'un composé chiral, au moyen d'un polarimètre.

Cet appareil est constitué, de manière succinte, de trois parties : deux prismes de *Nicol* (un **polariseur** et **un analyseur**) entre lesquels est disposée **une cuve optique** de longueur « **L** » comme le montre la figure 4.28. Le prisme de *Nicol* est composé de deux parties en calcite collées par du baume du Canada (substance très réfringente).

La lumière est un phénomène électromagnétique ondulatoire. L'onde est décrite par un **vecteur magnétique H** et par un **vecteur électrique E, perpendiculaires**

entre eux qui vibrent dans toutes les directions du plan perpendiculaires à la direction du rayon lumineux, ce qui compose une **infinité de plans de vibration**. Pour simplifier, seul, le vecteur électrique E est représenté dans la figure 4.28 et suivantes :

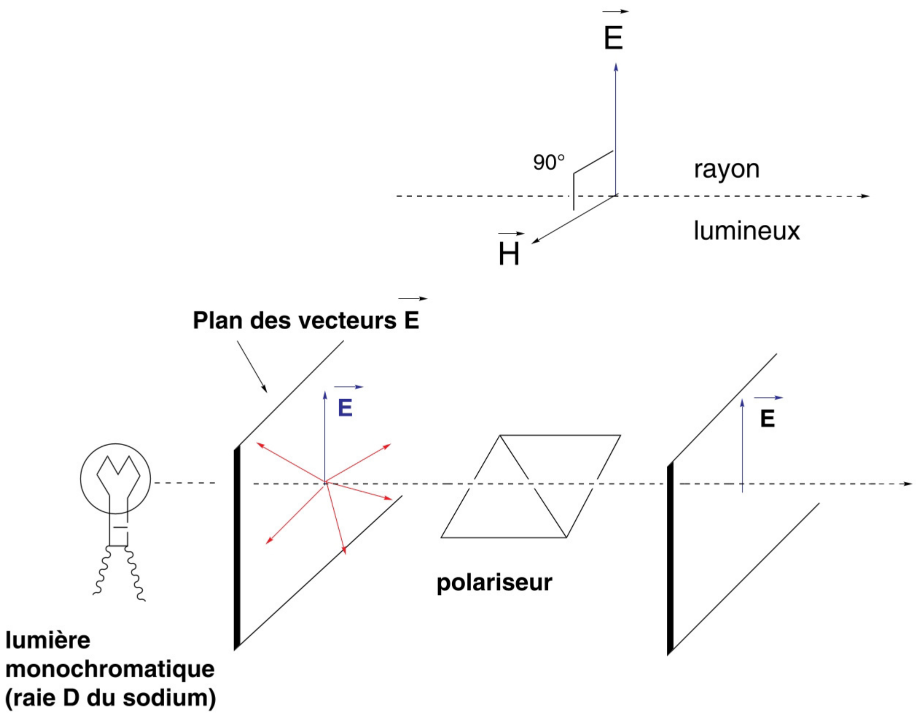


Figure 4.28

Lorsqu'une lumière monochromatique (caractérisée par une unique longueur d'onde) traverse le premier prisme de *Nicol*, appelé **le polariseur**, **la lumière qui en émerge est polarisée rectilignement**. Elle ne vibre plus que dans **un seul plan** défini par un unique vecteur électrique E : ce plan est appelé **plan de polarisation**.

Si cette lumière traverse un nouveau prisme de *Nicol*, appelé **analyseur**, placé dans la même position que le premier, la lumière émergente aura sensiblement la même intensité que celle de la lumière incidente (figure 4.29). La rotation du polariseur ou de l'analyseur conduit d'abord à une diminution progressive de la lumière émergente puis à son extinction lorsque la rotation atteint 90°.

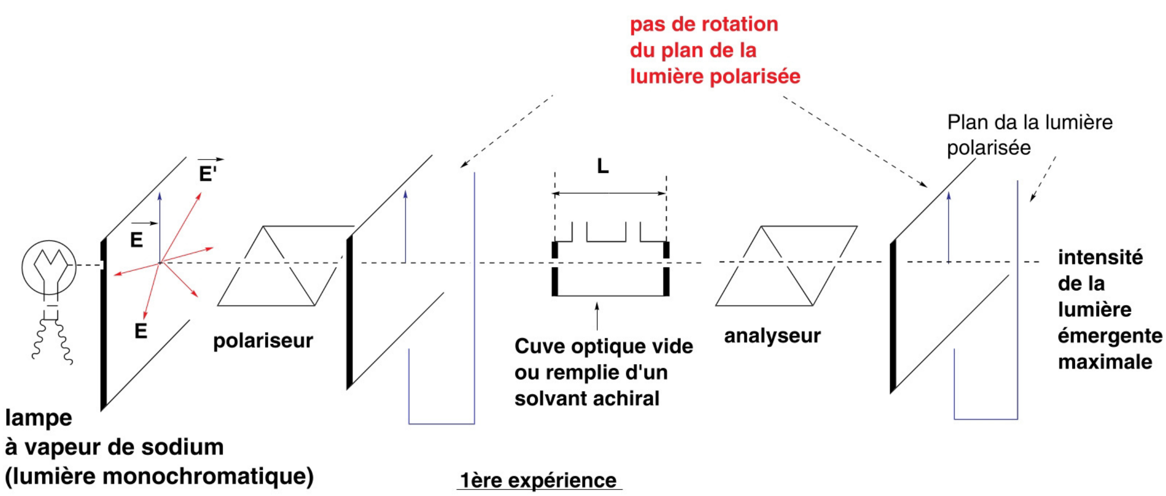


Figure 4.29

Si, dans ces conditions, on interpose entre le polariseur et l'analyseur une cuve remplie d'un solvant dont les molécules sont **achirales** (§ 4.5.13, comme l'eau, l'éthanol..., ne possèdant pas de carbone(s) asymétrique(s)), on n'observera aucun effet sur l'intensité de la lumière émergente à la sortie de l'analyseur. Par contre, dans les mêmes conditions, si l'analyseur est tourné de 90° par rapport à la position du polariseur, il y a encore totale extinction de la lumière émergente comme dans l'expérience précédente.

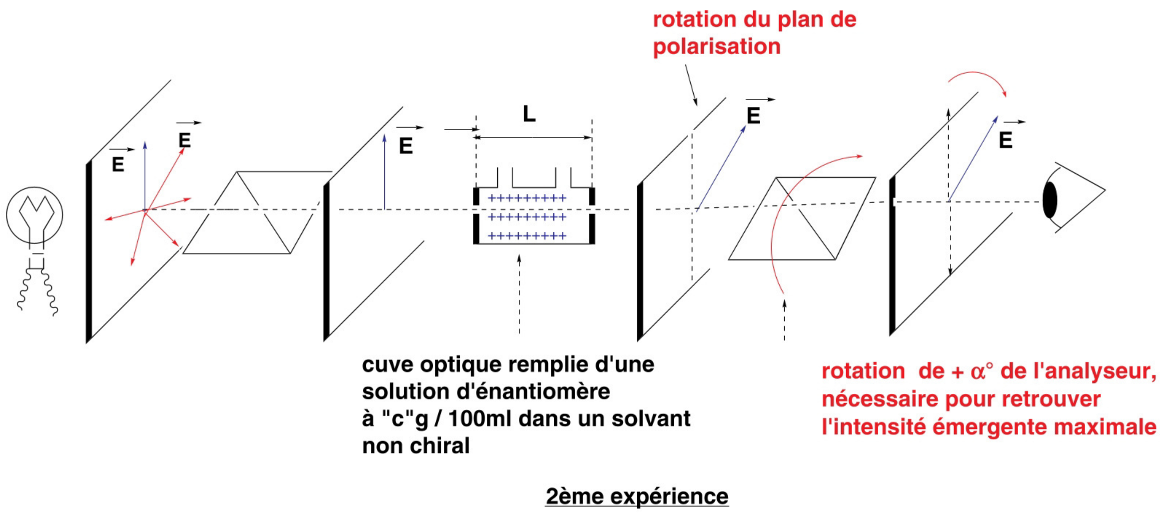


Figure 4.30

Si, ayant placé le polariseur et l'analyseur dans la même position (figure 4.30), on interpose une cuve remplie d'une solution d'un seul énantiomère à la concentration de « **c** » g / 100 ml, dans un solvant achiral, on observe alors une diminution de l'intensité de la lumière émergente. Celle-ci peut être optimisée et atteindre sa valeur maximale, selon l'énantiomère étudié, par une rotation de **α°** de l'analyseur dans le sens des aiguilles d'une montre (positif (+), à droite, ou **d**) ou au contraire, en sens inverse (négatif (-), à gauche, ou **l**).

L'énantiomère qui fait tourner le plan de la lumière polarisée rectilignement **à droite** est dit « **dextrogyre** ». Cela est indiqué par **les abréviations (+) ou (*d*))** et, dans le cas contraire, **à gauche**, « **lévogyre** » (indiqué par les abréviations **(-) ou (*l*)**.

Attention : les lettres ***d*** et ***l*** qui décrivent un phénomène physique optique ne doivent pas être confondues avec D et L, lesquelles définissent des séries de stéréoisomères (sucres, acides aminés, acides-alcools...) et ne sont que l'application de conventions (conventions de *Fischer* § 4.5.22).

A partir de la **valeur expérimentale** **α°**, obtenue pour une solution d'un énantiomère à la concentration de **« c » g / 100 ml d'un solvant donné**, en utilisant le polarimètre, on peut définir son **pouvoir rotatoire spécifique :**

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{100\,\alpha}{Lc}$$

L est la longueur en dm du trajet optique dans la cuve (souvent égale à 1).

Le pouvoir rotatoire spécifique est une constante pour un énantiomère donné, dans des conditions définies précises :

– nature du solvant,

– longueur d'onde de la lumière monochromatique utilisée **λ** (le plus souvent, la raie jaune D émise par une lampe à vapeur de sodium à 589,3 nm, nm = nanomètre).

– température T (le plus souvent 278 K = 25 °C),

– pH, dans le cas des composés ionisés comme les acides α-aminés, R-CH(NH_3^+)(COO^-), les amines primaires RNH_2, secondaires R-NH-R', et tertiaires R-N(R')-R'', les acides, R-COOH, et tout autre composé susceptible d'être ionisé en milieu acide ou basique.

Exemple : si un composé chiral a un $[\alpha]_D^{278K}$ = –14° (c = 10, 6N HCl), cela signifie que ce composé est lévogyre, et qu'il fait tourner le plan de la lumière polarisée rectilignement d'un angle de –14° lorsqu'il est en solution dans HCl 6N à la concentration de 10 g / 100 ml, à une température de 25 °C (ou 278 K), en utilisant une lampe à vapeur de sodium, raie D du sodium.

On peut aussi définir **le pouvoir rotatoire moléculaire [M]** qui est relié au pouvoir rotatoire spécifique par l'équation suivante :

$$[M]_\lambda^T = \frac{[\alpha]_\lambda^T \times M}{100}$$

M = masse moléculaire du composé optiquement actif

Cette valeur caractéristique qui tient compte de la masse moléculaire du composé optiquement actif permet de comparer les activités optiques de divers composés de masses moléculaires différentes.

La polarimétrie s'applique à tout composé chiral soluble dans un solvant achiral, qu'il possède un ou plusieurs centres chiraux.

4.5.9 – Configuration absolue (nomenclature *R* et *S*)

La difficulté rencontrée par les chimistes du début du siècle dernier pour définir les configurations des carbones asymétriques dans les molécules a conduit ***Robert S. Cahn, Christopher Ingold et Vladimir Prelog***, trois chimistes, à définir des règles permettant de classer ces carbones selon leur *configuration* **dite absolue** en série ***R*** (du latin *rectus,* à droite) et en série ***S*** (du latin *sinister*, à gauche),

Les règles à appliquer pour y parvenir sont les suivantes :

1. **ordonner les substituants** du carbone asymétrique selon leur ordre de priorité par application des règles décrites pour définir les isomères ***E*** et ***Z*** des alcènes, § 3.3.1.

2. **regarder ensuite le triangle formé à partir des substituants classés 1, 2 et 3 selon leur ordre de priorité,** <u>de telle sorte que le quatrième substituant</u>

soit situé derrière le plan de ce triangle, par rapport à l'observateur. Si toutes ces conditions sont respectées, le sens de la rotation qui permet de passer du carbone 1 au carbone 2 donne la configuration du carbone asymétrique.

Lorsque la rotation s'effectue dans **le sens des aiguilles d'une montre (vers la droite)** le carbone est dit de configuration absolue ***R***. Dans le cas contraire, vers la gauche, le carbone asymétrique est dit de configuration absolue ***S*** (figure 4.31).

Note : il est facile de s'en souvenir à partir du sens d'écriture de R et S.

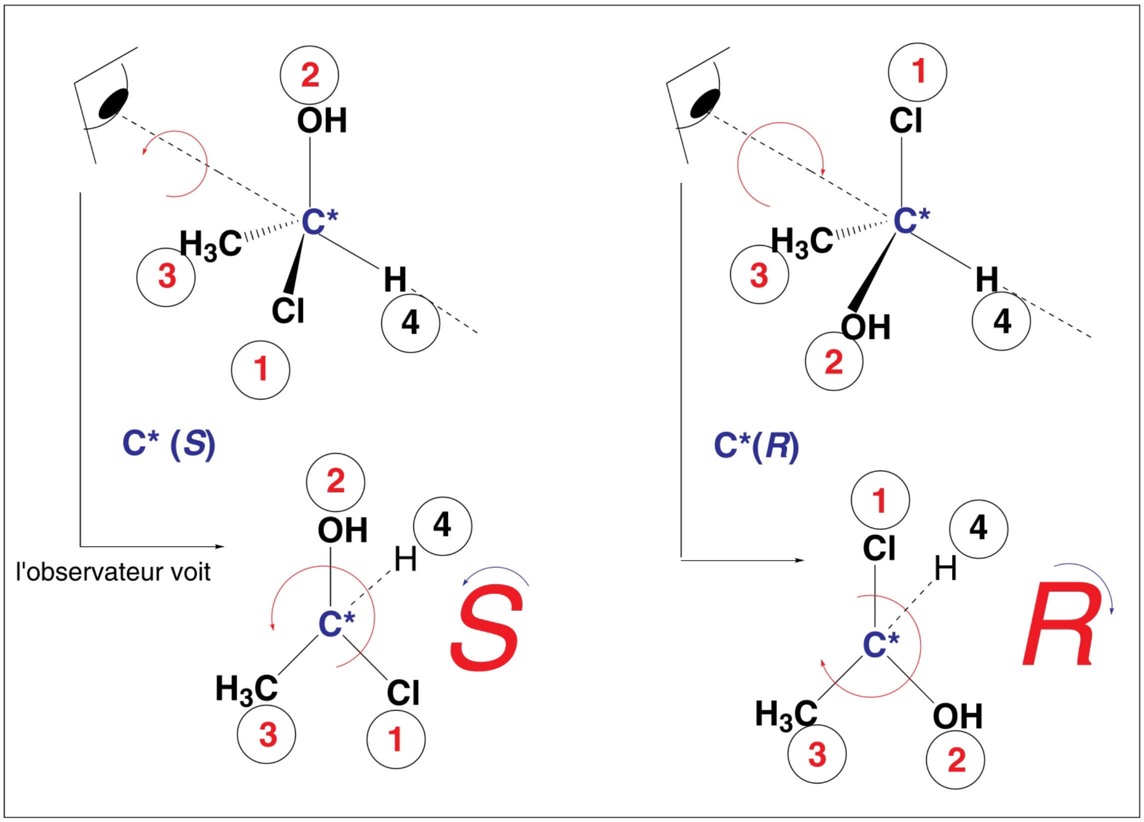
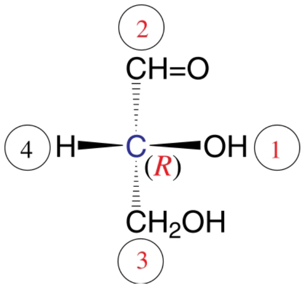
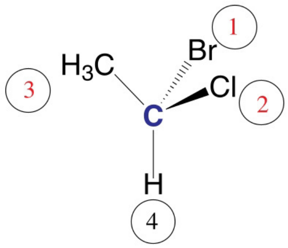


Figure 4.31

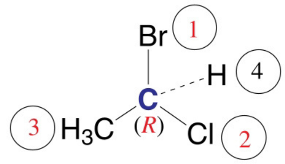
Quelques exemples sont réunis dans la figure 4.32.



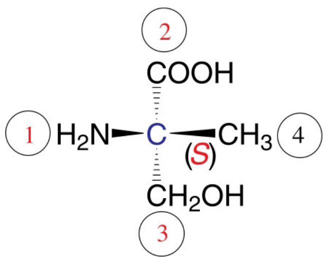
Dans cette représentation du (D)-glycéraldéhyde, le sens de rotation 1 → 2 → 3 est l'inverse des aiguilles d'une montre, mais attention au fait que le substituant 4 est **en avant de la représentation** c'est-à-dire devant le triangle 1,2,3 **donc <u>en sens</u> <u>inverse</u> de la règle de *Cahn, Ingold*, et *Prelog***. Ce n'est donc pas un carbone asymétrique *S* mais au contraire un carbone asymétrique *R*.



Si le triangle 1,2,3 est regardé par le côté opposé à l'atome d'hydrogène afin de se mettre dans les conditions de la règle de *Cahn*, *Ingold*, et *Prelog,* on voit:



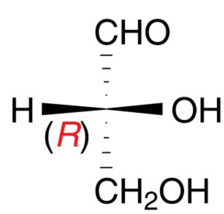
et le carbone asymétrique est de configuration absolue *R*.



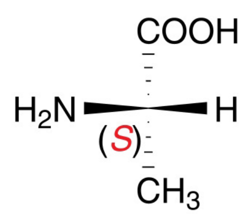
Même problème que ci-dessus pour un acide aminé, la (D)-sérine, dont le carbone asymétrique est *S*.

Figure 4.32

Important : il n'existe pas de rapport entre la configuration absolue d'un carbone asymétrique et son activité optique, comme le montrent les exemples ci-après, de la figure 4.33, pour lesquels les configurations absolues des carbones asymétriques sont différentes (*R* et *S*), et leurs activités sur la lumière polarisée rectilignement, de même nature, dextrogyre :



(+)-glycéraldéhyde



(+)-alanine

Figure 4.33

La configuration absolue d'un échantillon d'une molécule chirale peut être déterminée expérimentalement par l'analyse cristallographique au moyen des rayons X qui permet de situer dans l'espace les différents atomes qui constituent la molécule du cristal.

4.5.10 – Configuration (inversion de -)

Le passage d'une configuration *R* à la configuration *S* d'un atome de carbone asymétrique dans une molécule, et *vice-versa*, appelée inversion de configuration, nécessite l'échange de deux substituants sur ce carbone.

Le ou les carbones asymétriques d'un couple d'énantiomères ont des configurations absolues inversées.

Par extension, **l'inversion de configuration relative** d'un carbone asymétrique peut résulter d'une réaction de substitution S_N2 (§ 8.1.2) par une **inversion de *Walden*** (schéma 4.2). Dans ce cas, le substituant du carbone asymétrique qui subit la réaction est échangé avec un nouveau substituant provenant du réactif (de priorité équivalente selon les règles de *Cahn, Ingold*et *Prélog*), et il prend une position inversée par rapport à celui de départ sur le carbone comme dans la réaction ci-dessous.

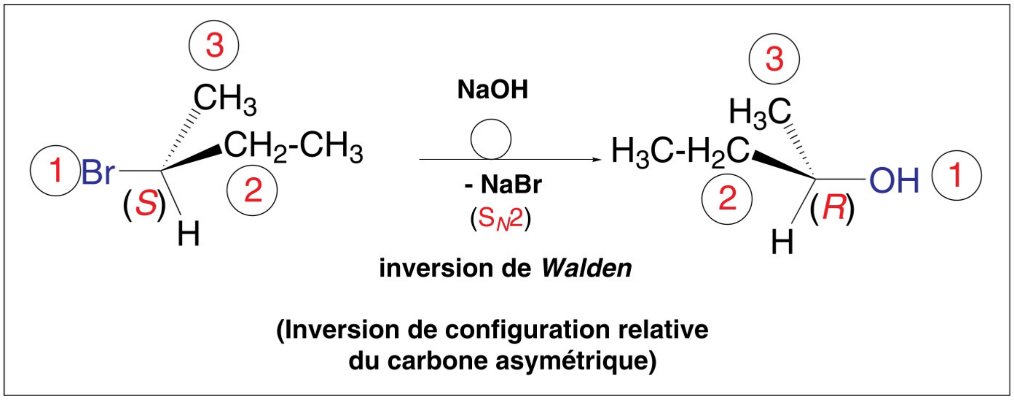
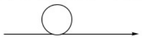


Schéma 4.2

L'inversion de configuration relative d'un carbone asymétrique est figurée par le signe : 

La configuration d'un azote portant trois substituants différents s'inverse constamment (centre chiral ou stéréocentre § 4.5.6).

4.5.11 – Configuration (rétention de -)

La rétention de configuration relative est le résultat d'une réaction effectuée sur un carbone asymétrique avec échange ou transformation d'un substituant **en conservant une même configuration relative** (différence avec l'inversion de configuration). C'est la cas de la réaction de substitution intramoléculaire du chlorure de thionyle sur un alcool chiral comme le (S)-butan-2-ol qui conduit au (S)-chloro-2-butane : OH et Cl occupent la même position par rapport aux autres substituants du carbone et sont des groupes de même priorité.

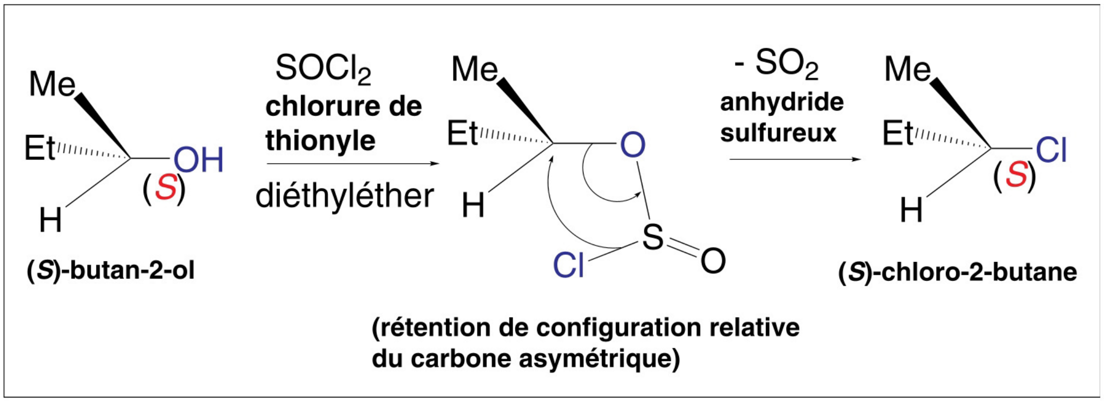


Schéma 4.3

4.5.12 – Configuration et conformation

Ne pas confondre les termes configuration et conformation.

Le passage de la configuration d'un carbone asymétrique à sa configuration inverse nécessite la rupture de deux liaisons et leurs échanges sur le carbone asymétrique.

Par contre, **le passage d'une conformation moléculaire à une autre** n'exige **que des rotations autour d'une ou plusieurs liaisons σ de cette molécule, sans aucune rupture de liaison, ni échange de substituants**.

4.5.13 – Chiralité

Tout objet, dessin, molécule... qui ne possède pas d'axe de symétrie alternant (et, par conséquent, ni centre de symétrie, ni plan de symétrie) est dit chiral. Sa chiralité s'exprime par le fait que son image dans un miroir (image spéculaire) ne lui est pas superposable (par exemple, les deux mains d'une même personne). Tout dans la Nature est chiral. La chiralité se trouve dans l'essence même de la vie.

Dans la Nature, l'activité biologique est directement liée à la chiralité des molécules. Par exemple, si le site récepteur d'une macromolécule est composé de différentes fonctions en nombre égal ou supérieur à trois, et présente une géométrie donnée, il ne peut être associé qu'à une molécule dont les groupes actifs sont disposés de telle sorte que leur géométrie s'accorde parfaitement à ces fonctions, comme une clé à sa serrure. Dans ce cas, les interactions qui en résultent (chimiques ou physiques) atteignent une efficacité maximale, ce qui déclenche l'activité biologique.

Exemple : un médicament qui agit sur un récepteur enzymatique devra avoir des configurations très précises de son ou ses carbones asymétriques pour agir. Le changement de configuration de l'un d'eux peut conduire à une totale inactivité de la molécule correspondante (la clé est déformée !...).

En revanche, tout objet, dessin, molécule... qui possède **un axe de symétrie alternant, et, par exemple, un plan ou un centre de symétrie, est dit achiral**. Son image dans un miroir lui est superposable (exemples : sphère, cube, molécule de méthane, CH_4...).

Attention : certaines molécules achirales peuvent contenir des carbones asymétriques de même constitution, mais de configurations inversées, en nombre pair (voir diastéréoisomères de forme méso § 4.5.25).

Un composé peut être **chiral sans contenir un centre chiral ou stéréocentre**. C'est le cas de molécules dissymétriques comme certains dérivés de l'**allène** (figure 4.34) qui peuvent être représentés par deux plans perpendiculaires et dont la jonction a lieu au niveau du carbone central hybridé sp (§ 1.1.3).

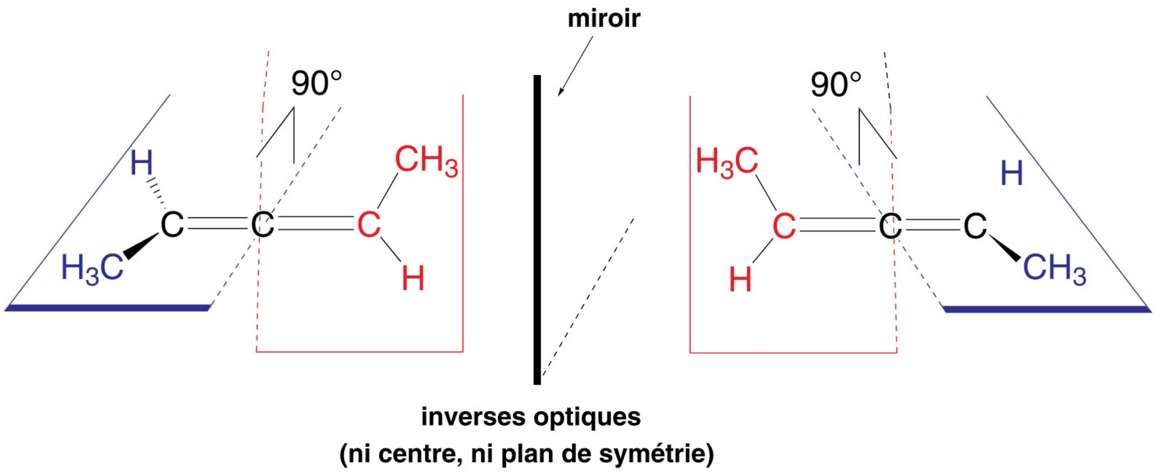


Figure 4.34

Si l'un des carbones hybridés « sp^2 » a deux substituants identiques dans le plan P1, la molécule possède un plan de symétrie qui est le plan P2 (figure 4.35). La molécule est alors achirale.

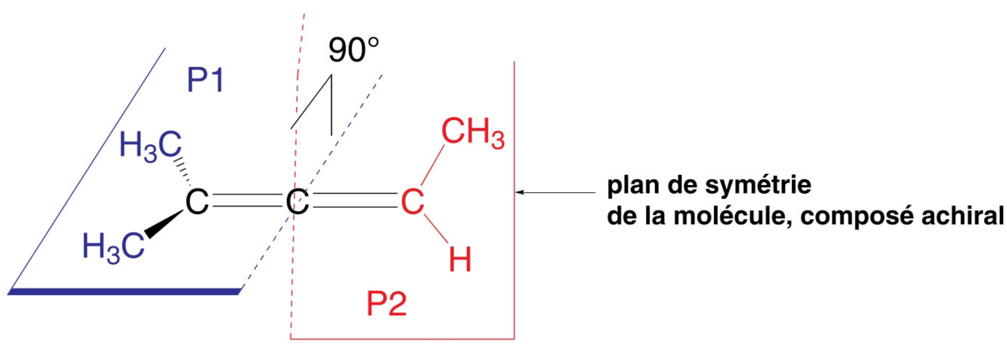
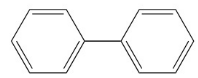


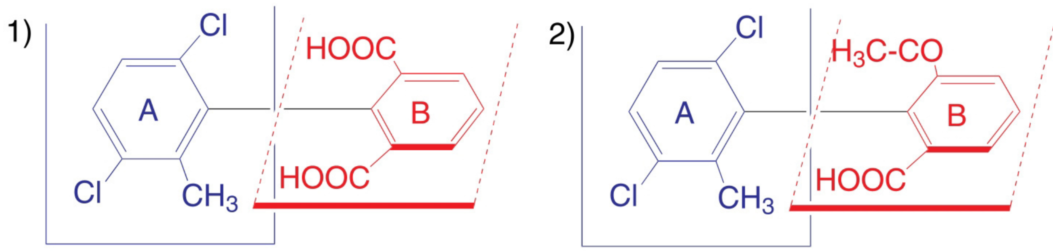
Figure 4.35

Un autre exemple de composés chiraux ne disposant pas de centre chiral concerne certains dérivés du biphényle.

Le biphényle est formé par deux groupes phényles, de structures planes, retenus l'un à l'autre par une simple liaison. Certains dérivés du biphényle peuvent être chiraux en l'absence de carbone asymétrique s'ils sont substitués par quatre groupes **assez volumineux** en positions α par rapport à la liaison centrale (positions *ortho*). Dans ce cas, la libre rotation des deux cycles autour de cette liaison est contrariée par une gêne stérique et les deux plans contenant les cycles forment entre eux un angle qui peut atteindre 90° (figure 4.36). Dans ces conditions, si deux substituants *ortho* du cycle B (ou A) sont identiques, le plan du cycle A (ou B) joue le rôle de plan de symétrie pour la molécule et la molécule est achirale. Par contre, si ces deux substituants sont différents, il n'existe plus de plan de symétrie et la molécule est chirale.



biphényle



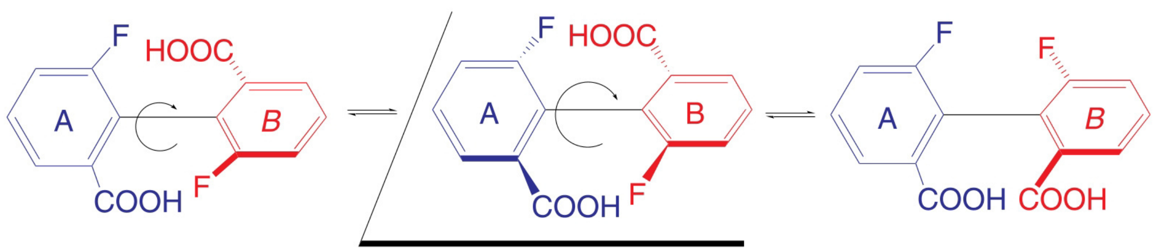
composé achiral: le plan du cycle A est un plan de symétrie de la molécule

composé chiral: le plan du cycle A (ou du cycle B) n'est pas un plan de symétrie de la molécule

1) acide 3',6'-dichloro-2'-méthyl-biphényl-2,6-dicarboxylique
2) acide 6-acétyl-3',6'-dichloro-2'-méthyl-biphényl-2-carboxyl ique

Figure 4.36

Si, au moins l'un des quatre substituants en position *ortho* n'est pas volumineux (dans l'exemple de la figure 4.37, le fluor), la rotation autour de la liaison centrale n'est plus empêchée et le passage d'un stéréoisomère à son inverse optique est possible et *vice-versa*. Il n'y a pas d'activité optique.



acide 6,6'-difluoro-biphényl-2,2'-dicarboxylique

Figure 4.37

La substitution des quatre positions *ortho* n'est pas absolument nécessaire.

Les conditions requises pour que la molécule soit chirale sont les suivantes :

– que le ou les substituants en position *ortho* soit (soient) assez volumineux pour apporter une gêne à la libre rotation autour de la liaison unissant les deux cycles et,

– que chacun des deux cycles soit substitué par des groupes différents afin d'éviter la possibilité d'un plan de symétrie moléculaire.

Quelques exemples sont donnés dans la figure 4.38.

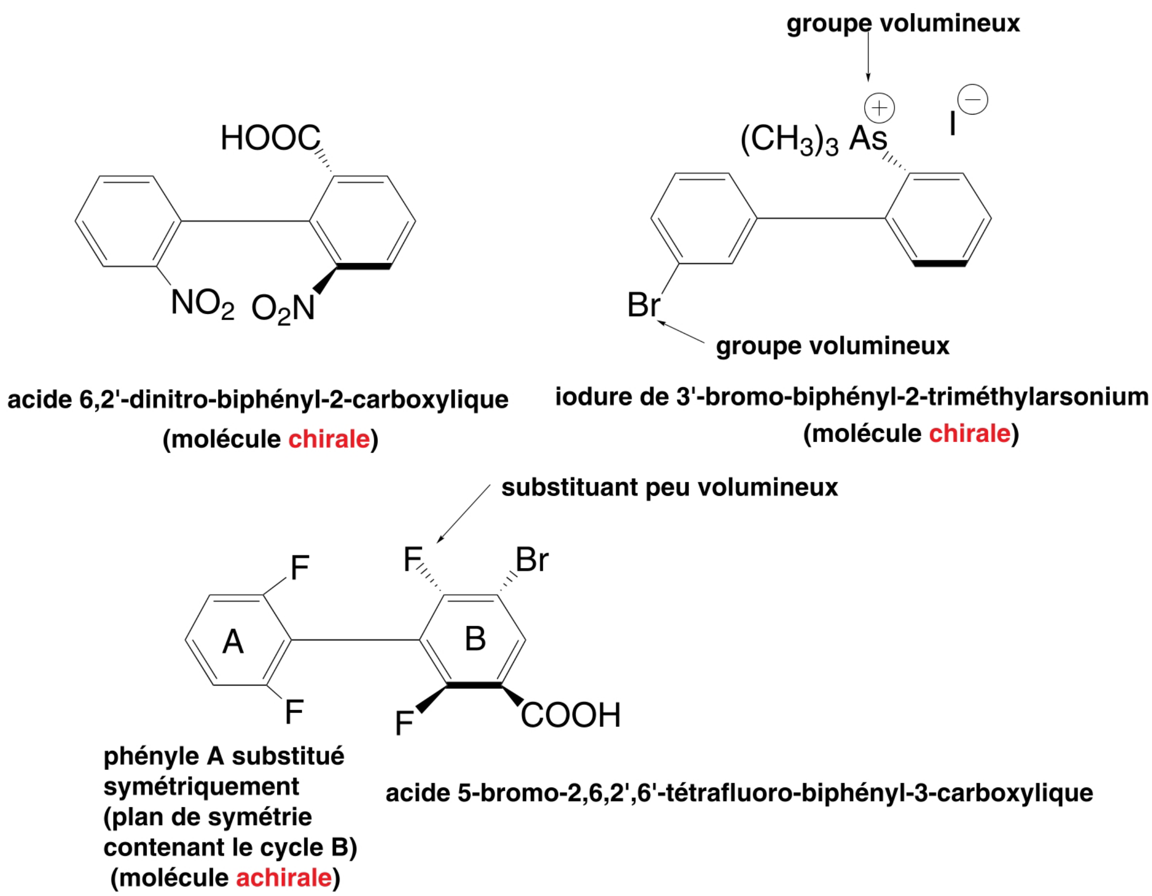


Figure 4.38

4.5.14 – Racémique (mélange)

Ce n'est pas un corps pur mais le <u>mélange</u>, en quantités égales, des deux énantiomères (+, ou *d*) et (–, ou *l*) formant un couple. On l'indique par (±) ou (*d,l*) suivi du nom de la molécule, séparé par un tiret (ex: acide (±)-aspartique).

Les mélanges racémiques ou plus simplement les racémiques, n'ont **pas d'activité sur la lumière polarisée rectilignement, <u>par compensation externe</u>** des activités optiques des énantiomères qui les composent.

Leurs points de fusion sont différents de celui des énantiomères (exemples : (-)-phénylalanine, F = 276 °C, (+)-phénylalanine, F = 276 °C°, (±)-phénylalanine, F = 267 °C) (figure 4.39).

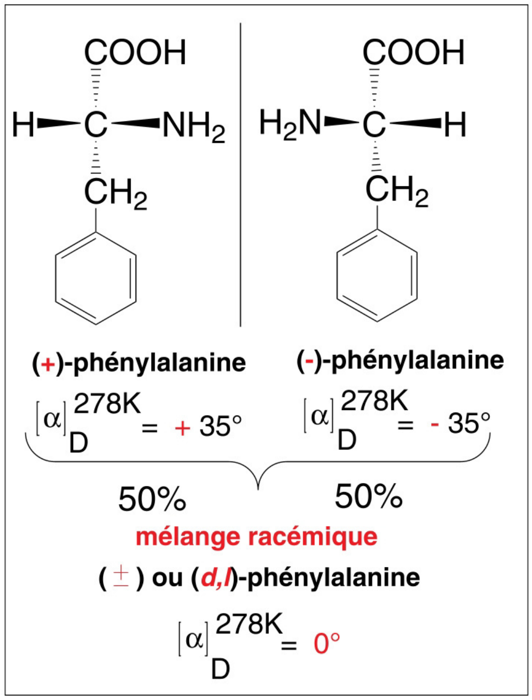


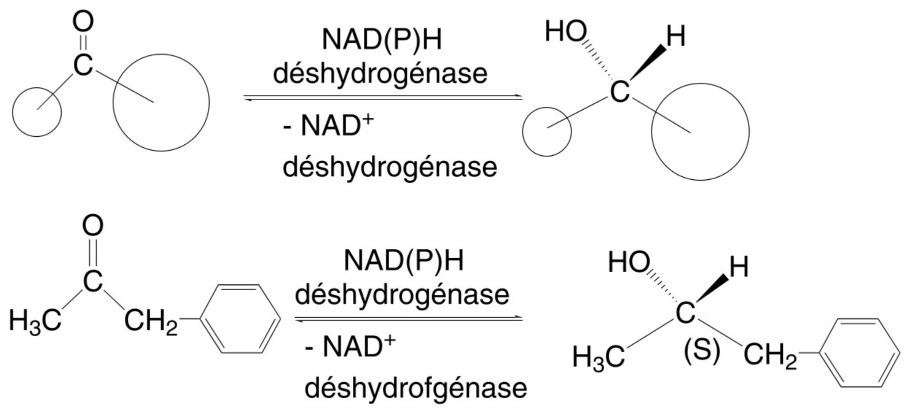
Figure 4.39

Les synthèses classiques de molécules comportant un ou plusieurs centres chiraux, conduisent dans la majorité des cas, respectivement, à un ou des mélanges racémiques.

Les **synthèses** dites **asymétriques** ont pour but de ne permettre l'accès qu'à un seul énantiomère, ou parfois, d'en favoriser seulement la formation (par **induction asymétrique**) au détriment de l'autre énantiomère.

L'utilisation de méthodes bio-organiques faisant intervenir des enzymes fournies par des microorganismes, dont l'activité est stéréosélective (§ 4.7), permet d'obtenir, dans certains cas, et avec d'excellents rendements, l'énantiomère souhaité.

Ainsi, de nombreuses aldéhydes et cétones sont réduites en alcools optiquement actifs par une enzyme, une déshydrogénase, présente dans la « levure du boulanger ». La **règle de *Prelog*** (1953) permet a priori de définir la stéréochimie de l'alcool qui sera formé. Si la cétone (ou l'aldéhyde) est représentée de telle sorte que le plus petit substituant soit à gauche du groupe carbonyle et donc, le plus volumineux à droite, l'alcool qui sera obtenu par cette réduction biologique aura son groupe OH en arrière de la représentation dans la majorité des cas comme cela est figuré dans le schéma 4.4.



NADH = nicotinamide adénine dinucléotide (forme réduite)
NAD$^+$ = idem (forme oxydée)
NADPH = nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (forme réduite)
NADP$^+$ = idem (forme oxydée)

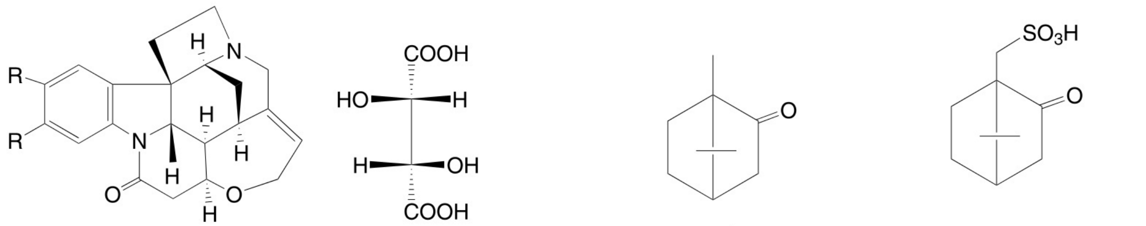
Schéma 4.4

4.5.15 – Résolution ou dédoublement du racémique

La résolution ou le dédoublement d'un racémique est la technique permettant de séparer les deux énantiomères qui le constituent.

Elle peut être **manuelle,** comme ***Pasteur*** l'a pratiquée en observant au microscope les structures géométriques des cristaux de sels d'ammonium et de sodium formés à partir de l'acide tartrique racémique (acide (±)-tartrique, HO_2C-CH(OH)-CH(OH)-CO_2H), recristallisés à une température inférieure à 27 °C : dans ce cas, des différences géométriques sont visibles entre les cristaux des deux énantiomères (structures inversées, symétriques par rapport à un plan) ce qui permet leur séparation au moyen d'une pincette. L'action d'un acide fort libère ensuite de leurs sels, le (+)-acide tartrique, d'une part, et le (-)-acide tartrique, d'autre part.

La résolution peut être **chimique :** elle est alors basée sur les différences de propriétés de certains dérivés des énantiomères, et plus particulièrement leurs solubilités relatives dans certains solvants. C'est souvent le cas d'énantiomères d'acides dont on prépare des sels par action de bases assez volumineuses et optiquement actives, comme, par exemple, la strychnine ou la brucine. Inversement, il est possible de séparer des bases énantiomèriques en formant des sels d'acides optiquement actifs comme, par exemple, l'acide (-)-tartrique, ou l'acide (+)-β-camphosulfonique (figure 4.40).



strychnine R = H
brucine R = OCH_3
acide (-)-tartrique
camphre
acide β-camphosulfonique

Figure 4.40

Cette méthode est basée sur les différences de propriétés physicochimiques des diastéréoisomères (§ 4.5.21) auxquels s'apparentent les sels d'acides chiraux et de bases chirales (schéma 4.5). Si un acide racémique représenté par AH(+) + AH(-) est mis en présence d'une base B(-), les deux sels formés seront A(+)-(B(-) et A(-)-B(-) ayant des différences de solubilité dans un solvant choisi par expérimentation. Si l'un des deux sels est nettement plus soluble que l'autre dans ce solvant, celui qui est insoluble est filtré puis recristallisé pour le purifier. L'action d'un acide fort sur ce sel, par exemple A(+)-B(-) déplace alors l'énantiomère acide faible AH(+).

L'évaporation de la solution contenant le sel le plus soluble, qui sera dans ce cas A(-)-(B(-) permettra par le même procédé de récupérer l'autre énantiomère acide AH(-). La méthode est identique avec les racémiques de bases, mais dans ce cas, on utilise un acide optiquement actif.

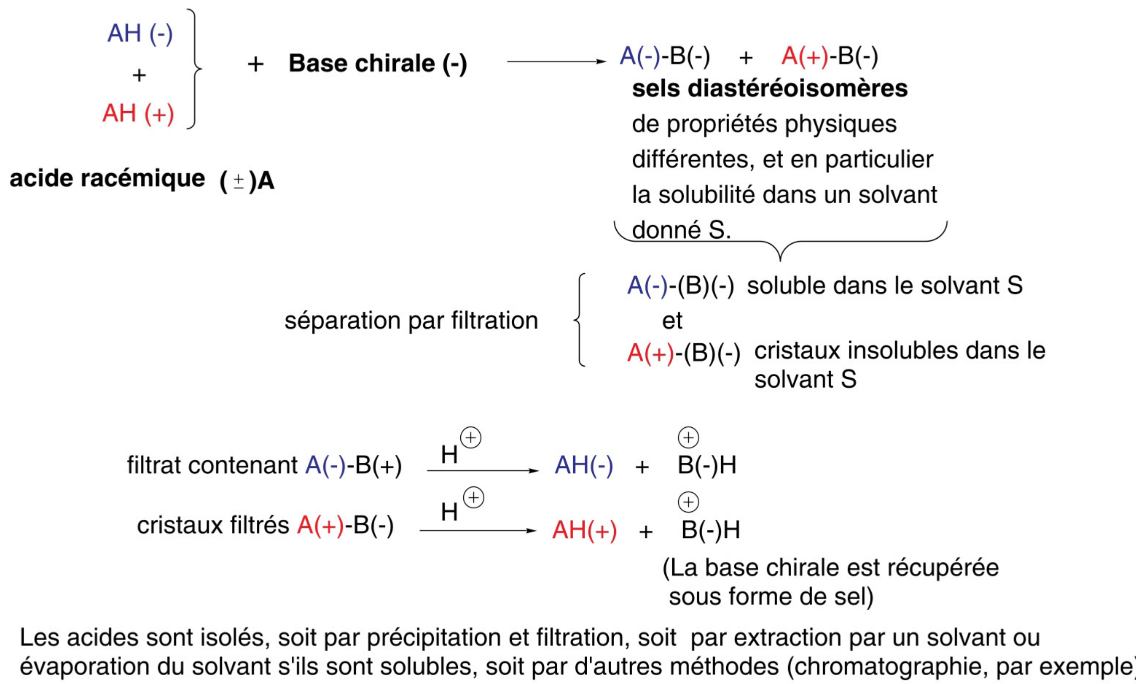


Schéma 4.5

La résolution du racémique peut être **biologique,** mais dans ce cas, elle est destructrice avec perte de 50 % du mélange, car l'un des énantiomères est dégradé par des enzymes spécifiques. En effet, elles ne reconnaissent parmi les deux énantiomères proposés à leur action que celui qui s'accorde à leur propre chiralité. C'est le cas pour les mélanges racémiques d'acides α-aminés naturels *N*-acylés, RCONH-CH(R)-COOH.

Enfin, **des techniques chromatographiques** très spécifiques à tel ou tel type de structure chimique, permettent de séparer les deux énantiomères formant un racémique. On utilise alors la différence des interactions qui existent entre une phase chirale du système chromatographique et les deux énantiomères qui composent le racémique.

Lorsqu'une molécule chirale sous forme racémique possède une activité biologique, il n'est pas rare qu'un des énantiomères soit à l'origine de cette propriété tandis que l'autre est totalement inactif. La forme racémique du médicament correspondant obtenue par la synthèse classique nécessite donc une dose double de celle de l'énantiomère actif pour un effet identique ce qui est une aberration économique et explique l'intérêt de ne produire que l'énantiomère actif par synthèse asymétrique.

4.5.16 – Racémisation

C'est la réaction qui permet le **passage d'un composé chiral, optiquement actif, à un mélange racémique**, inactif sur la lumière polarisée rectilignement. La réaction de substitution nucléophile monomoléculaire S_N1 (§ 8.1.3) est racémisante parce qu'elle s'effectue *via* un carbocation plan qui peut ensuite être attaqué sur ses deux faces (schéma 4.6).

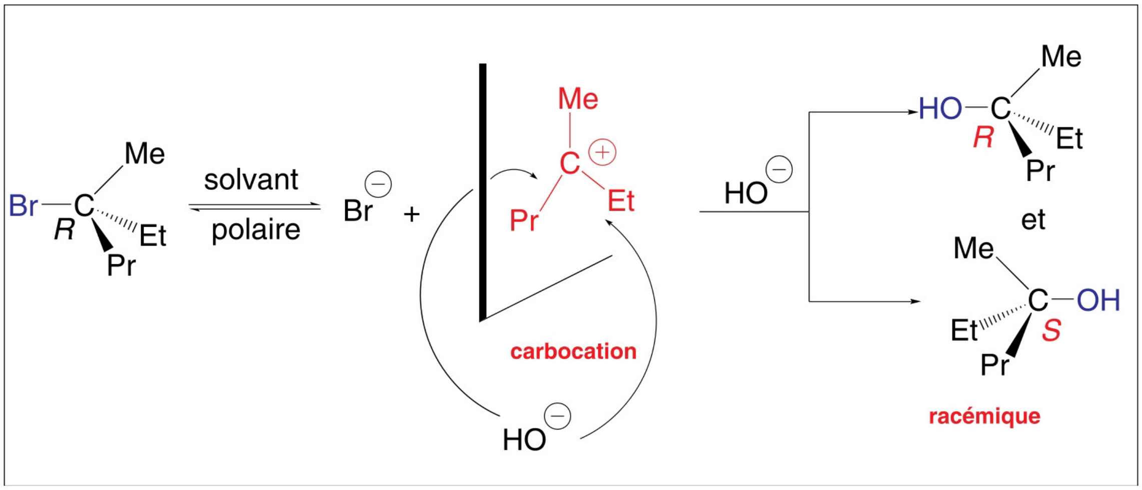


Schéma 4.6

Par exemple, l'acide L(+)-lactique est facilement racémisé en présence d'une solution de soude en raison de l'équilibre avec la forme énolate de l'acide (figure 4.7).

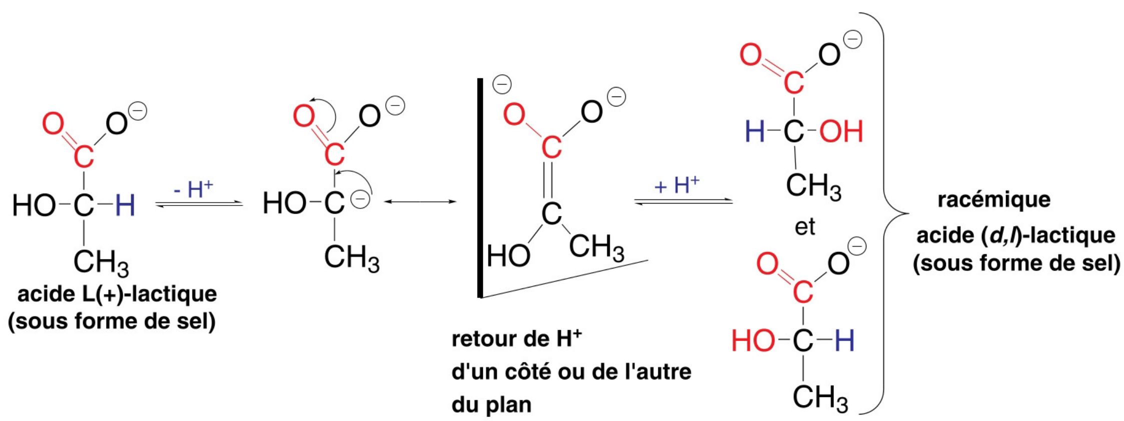


Schéma 4.7

4.5.17 – Pourcentage énantiomérique

Pour un mélange de deux énantiomères *R* et *S*, le pourcentage énantiomérique est pour l'énantiomère (*R*) :

$$\%(R) = \frac{R}{R + S}$$

Il est de 50 % pour chacun des énantiomères composant un mélange racémique.

4.5.18 – Pureté optique

Si dans un mélange de deux énantiomères *R* et *S*, avec *R* >*S*, l'activité optique enregistrée sur un polarimètre est [α°] alors que dans les mêmes conditions expérimentales, l'activité optique de l'énantiomère *R* pur est $[\alpha°_R]$, la pureté optique, donnée sous forme de pourcentage, est : $100 \times [\alpha°] / [\alpha°_R]$,

4.5.19 – Pureté énantiomérique ou excès énantiomérique (ee)

Dans un mélange d'énantiomères *R* et *S*, avec *R* > *S*, la pureté énantiomérique en énantiomère *R* est donnée sous forme de pourcentage par l'équation :

$$\text{pureté énantiomérique en } R\% = \frac{(R - S)}{(R + S)} \times 100$$

Elle a la même valeur que la pureté optique.

4.5.20 – Rendement optique

Distinct du rendement réactionnel qui est le pourcentage de produit obtenu pur dans une réaction par rapport à la quantité théorique de ce même produit qui aurait du être obtenue, le rendement optique exprime le pourcentage de pureté optique d'un nouveau stéréoisomère issu d'une réaction faisant intervenir comme produit de départ, un stéréoisomère optiquement pur.

Par exemple, dans une réaction, le réactif X, optiquement pur, conduit à un composé Y, dont la pureté optique est de 40 %, le rendement optique est de 40 %, bien que le rendement réactionnel soit, par exemple de 70 %. Si, par une réaction, X produit le racémique (*d,l*)-Y, le rendement optique est de 0 %. Si X conduit uniquement à l'énantiomère (*d*)-Y pur, le rendement optique en cet énantiomère est de 100 %.

4.5.21 – Diastéréoisomères (couple de -)

Un couple de diastéréoisomères est constitué de stéréoisomères qui possèdent au moins deux centres asymétriques, et ne sont pas images l'un de l'autre dans un miroir (définition inverse des énantiomères).

Lorsqu'une molécule possède « n » centres asymétriques ou chiraux avec n > 1, il existe 2^n stéréoisomères a priori, mathématiquement possibles. C'est rarement le cas, car il peut exister pour certains de ces stéréoisomères des symétries moléculaires qui en réduisent le nombre (ex : formes méso § 4.5.25).

Si, les énantiomères ont des points de fusion, points d'ébullition, et spectres physicochimiques, enregistrés dans des conditions classiques, identiques, il n'en est pas de même des **diastéréoisomères, qui diffèrent entre eux par toutes leurs propriétés physiques**. Si **les activités optiques** des énantiomères sur la lumière polarisée rectilignement sont opposées mais de même valeur absolue, celles des diastéréoisomères **sont différentes et ne présentent aucune relation entre elles** comme deux com-

posés optiquement actifs mais de natures différentes. Des exemples sont donnés pour le 2-bromo-3-chloro-butane (figure 4.41) (voir aussi la convention de *Fischer* § 4.5.24).

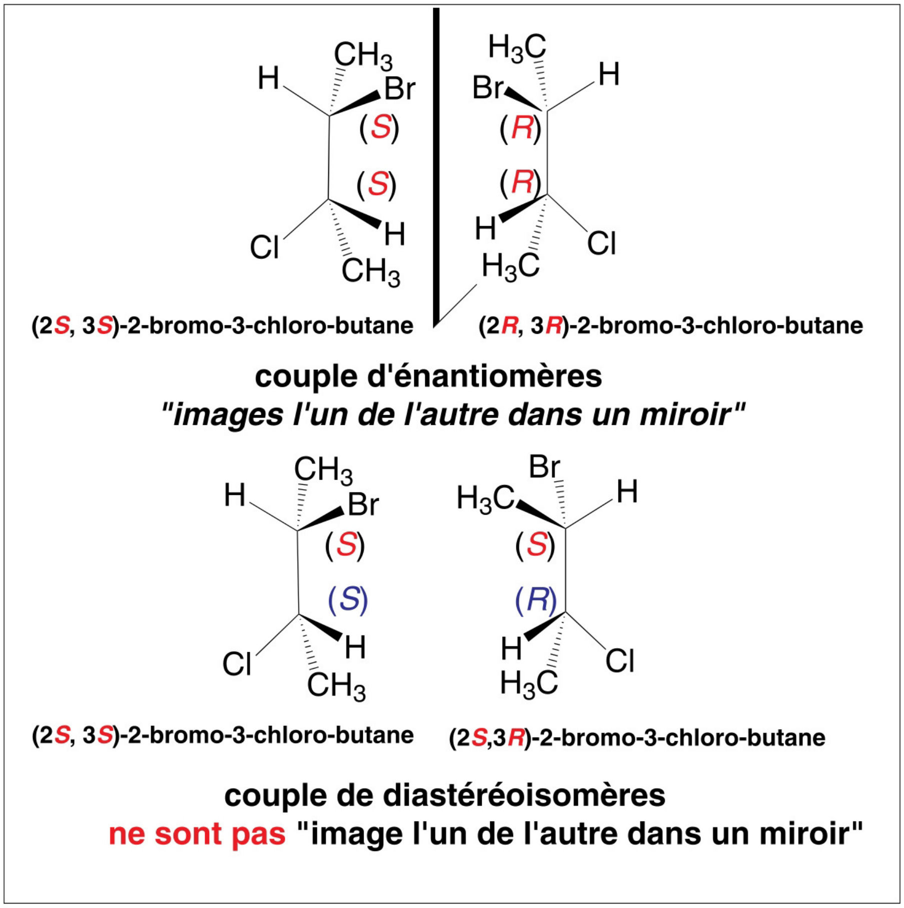


Figure 4.41

On peut remarquer que dans le couple d'énantiomères, tous les carbones asymétriques portant les mêmes substituants ont des configurations absolues inversées, ce qui n'est pas vrai pour l'ensemble des carbones asymétriques du couple de diastéréoisomères.

Un cas particulier de couple de diastéréoisomères qui ne comportent pas de centres chiraux est celui composé de deux isomères géométriques *cis* et *trans* ou *E* et *Z*. Ce sont deux stéréoisomères configurationnels non symétriques par rapport à un plan. Ils n'ont pas d'activité optique car le plan de la molécule sert de plan de symétrie. Ils sont achiraux (figure 4.42).

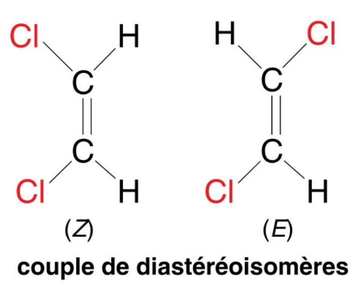


Figure 4.42

4.5.22 – Convention de *Fischer* (représentation des sucres)

Les formules générales des sucres acycliques sont :

HO-CH_2-**(CHOH)$_n$-CHO**, pour **les aldoses**, et

HO-CH_2-**(CHOH)$_n$-CO-R**, pour **le plus grand nombre des cétoses, avec R souvent égal à CH_2OH**.

Ils comportent plusieurs carbones asymétriques. Pour les représenter simplement, ***Emil Fischer***, un chimiste allemand, prix Nobel 1902, a proposé la convention suivante, appelée « **projections de *Fischer*** »:

Tout trait horizontal correspond à une **liaison située <u>en avant</u> du plan de représentation**.

Tout trait vertical, à l'exception du premier et du dernier correspond à **des projections sur le plan de représentation des liaisons C-C de la chaîne carbonée centrale**.

Les premier et dernier traits verticaux correspondent à des substituants situés **<u>derrière</u> le plan de représentation (ou de projection) de la chaîne carbonée centrale**.

Le substituant terminal ayant le plus haut degré d'oxydation (CHO ou COR) est toujours **situé à la partie supérieure de la représentation** (figure 4.43).

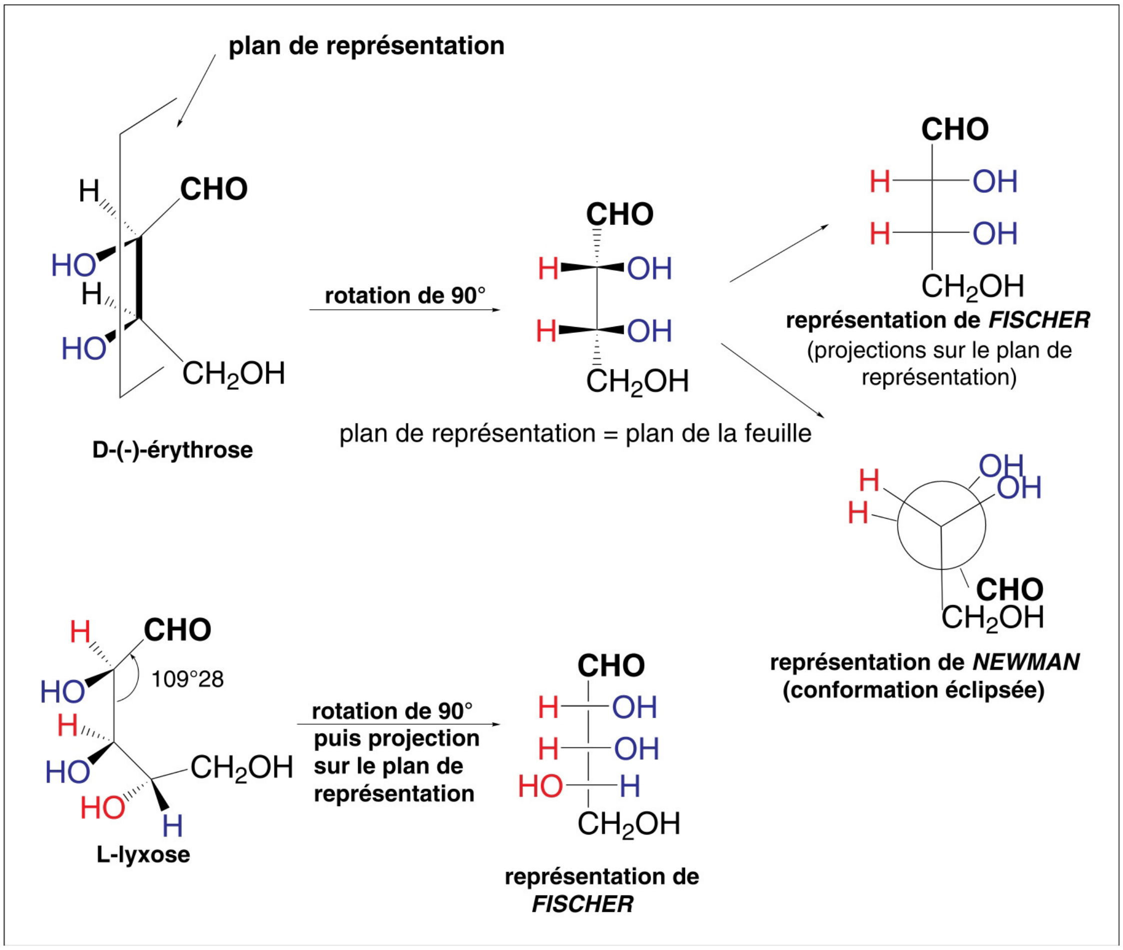


Figure 4.43

Si, en représentation de *FISCHER*, le **(n-1)^{ième} atome de carbone de la chaîne carbonée centrale,** en partant de CHO (groupe aldéhyde) pour les aldoses ou CO (de COR) pour les cétoses (dérivés de cétones), porte un **groupe OH à droite, le sucre appartient à la série conventionnelle D**. Si, dans ces conditions, le sucre porte au contraire un groupe **OH à gauche, il est dit de la série L**.

On peut considérer que les aldoses dérivent tous des glycéraldéhydes D et L, possèdant chacun un seul carbone asymétrique et définis comme les « bases stéréochimiques » des aldoses. En effet, ces derniers résultent d'additions successives de groupes « H-C-OH » ou « HO-C-H » entre la fonction aldéhyde et le reste de la molécule (figure 4.44), c'est ce qui explique cette convention.

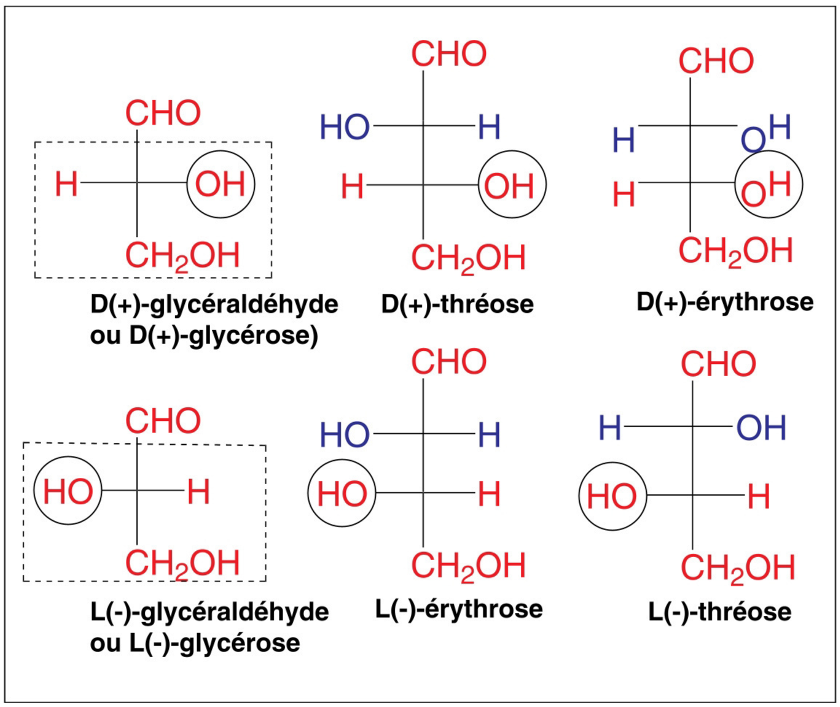


Figure 4.44

Le signe (+) ou (-) qui peut être remplacé par *d* ou *l* (dextrogyre ou lévogyre) correspond à l'activité optique du composé, observée expérimentalement avec un polarimètre, **ce qui est <u>totalement indépendant</u> des lettres D ou L qui sont issues d'une convention de représentation**.

Dans le cas des aldopentoses (figure 4.45), 8 stéréoisomères existent qui forment 4 paires d'énantiomères, L- et D-riboses, L- et D-lyxoses, L- et D-arabinoses et L- et D-xyloses, symétriques par rapport à un plan. Par contre, L-ribose et L- ou D-xylose forment un couple de diastéréoisomères (non symétriques par rapport à un plan) au même titre que le L-arabinose et le L-xylose, parmi d'autres...

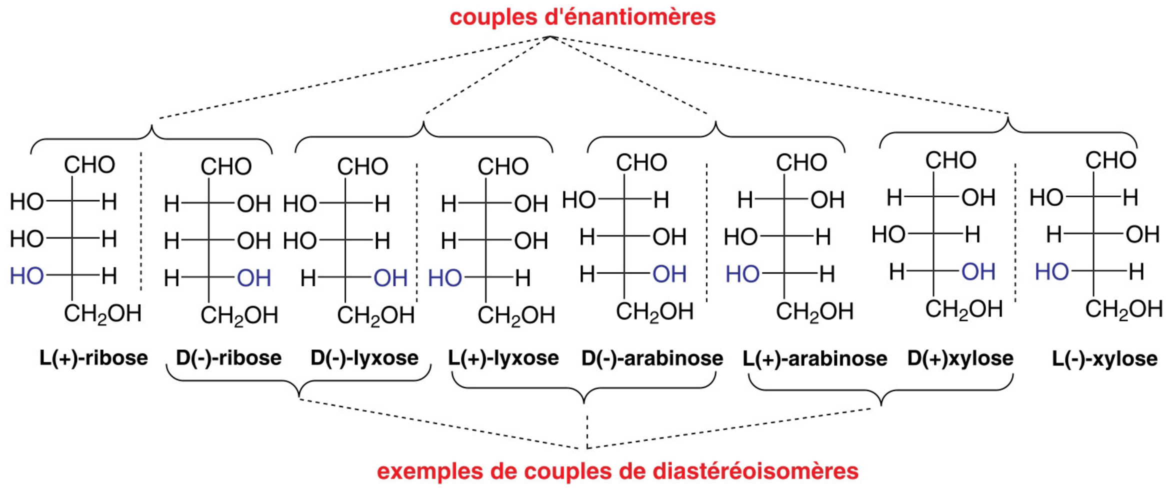


Figure 4.45

Les cétoses (figure 4.46) sont <u>souvent</u> désignés par le suffixe **-ulose**, comme le xylulose, dont les isomères de structure aldose sont le xylose et le lylose qui ont un carbone asymétrique de plus que le xylulose. Le psic<u>ose</u> est une des nombreuses exceptions à cette dénomination.

Le groupe cétonique occupe presque toujours la position 2.

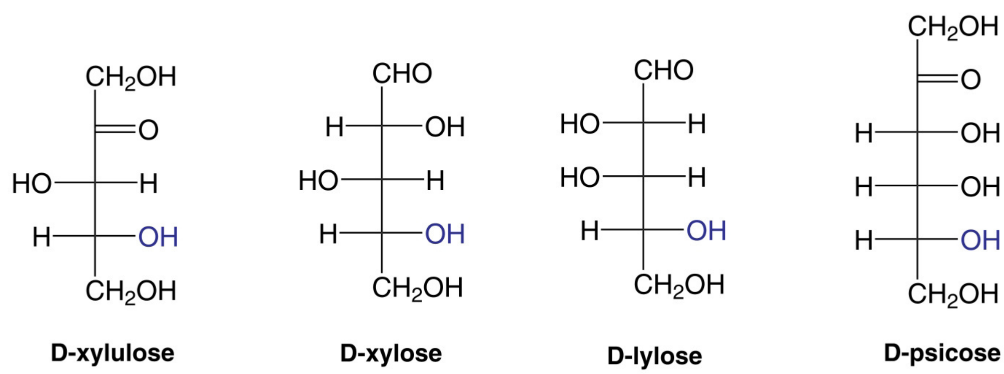


Figure 4.46

4.5.23 – Convention de *Fischer* (représentation des acides α-aminés et acides α-alcools)

Les acides α-aminés ou α-aminoacides ont pour formule générale:

$$\mathbf{NH_2\text{-}CH(R)\text{-}COOH}.$$

Seule, la glycine NH_2-CH_2-COOH (R = H), ne possède pas de carbone asymétrique. Tous les autres acides α-aminés en possèdent un, voire plusieurs. Dans la convention de *FISCHER*, on représente toujours ces acides avec les groupes **COOH et R en vertical** avec **COOH toujours en haut de la représentation**, puis les substituants **H et NH_2 à l'horizontal**. **Quand NH_2 est à droite, l'acide α-aminé est dit de la série D, s'il est à gauche, il est de la série L**.

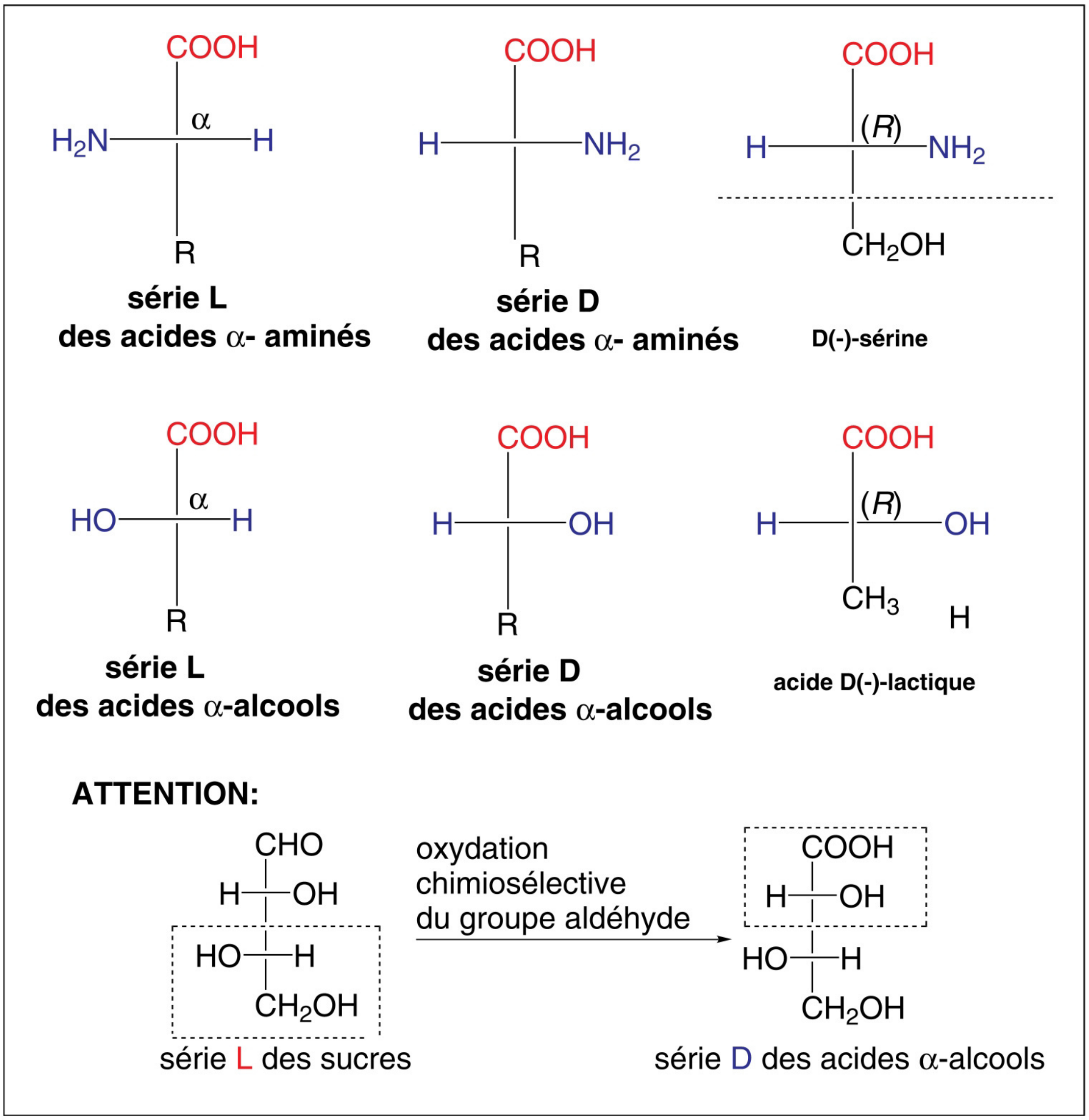


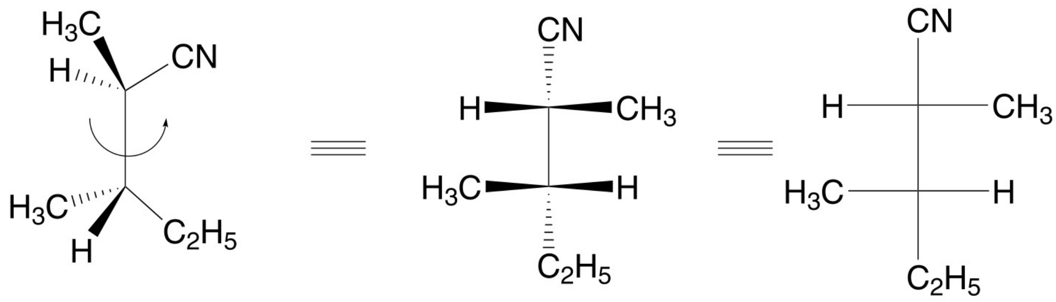
Figure 4.47

Dans les acides α-alcools, de formule générale, **HO-CH(R)-COOH**, le groupe NH_2 des acides aminés est remplacé par un groupe OH, hydroxy. **Si le groupe OH est à droite de la représentation, l'acide α-alcool, est de la <u>série D</u>. S'il est à gauche, il est de la <u>série L</u>**.

L'oxydation spécifique et unique du groupe aldéhyde (oxydation chimiosélective) d'un sucre de série L peut conduire à un acide α-alcool de série D comme dans l'exemple présenté dans la figure 4.47.

4.5.24 – Projection de *Fischer* (cas général)

D'abord utilisée pour la représentation des sucres, des acides α-aminés ou des acides α-hydroxylés, la projection de *Fischer* a été étendue à d'autres molécules en utilisant les mêmes principes que pour les sucres. Dans ce cas il ne peut pas exister de série D ou L (figure 4.48).



2,3-diméthyl-pentanenitrile

Figure 4.48

4.5.25 – Forme *méso*

C'est un **stéréoisomère qui possède au moins deux centres chiraux, et un plan ou un centre de symétrie moléculaire pour l'une de ses conformations**. Il est inactif **par compensation interne** sur la lumière polarisée rectilignement (**optiquement inactif**). Il est **achiral**.

Plusieurs exemples de stéréoisomères de forme *méso* sont présentés ci-après (figure 4.49).

- Composés de structures C(abc)-C(abc) où **a**, **b**, **c** représentent des groupes substituants différents entre eux. Dans la figure 4.49, **a** peut représenter H, **b**, COOH et **c,** OH. Les deux carbones asymétriques portent les mêmes substituants.

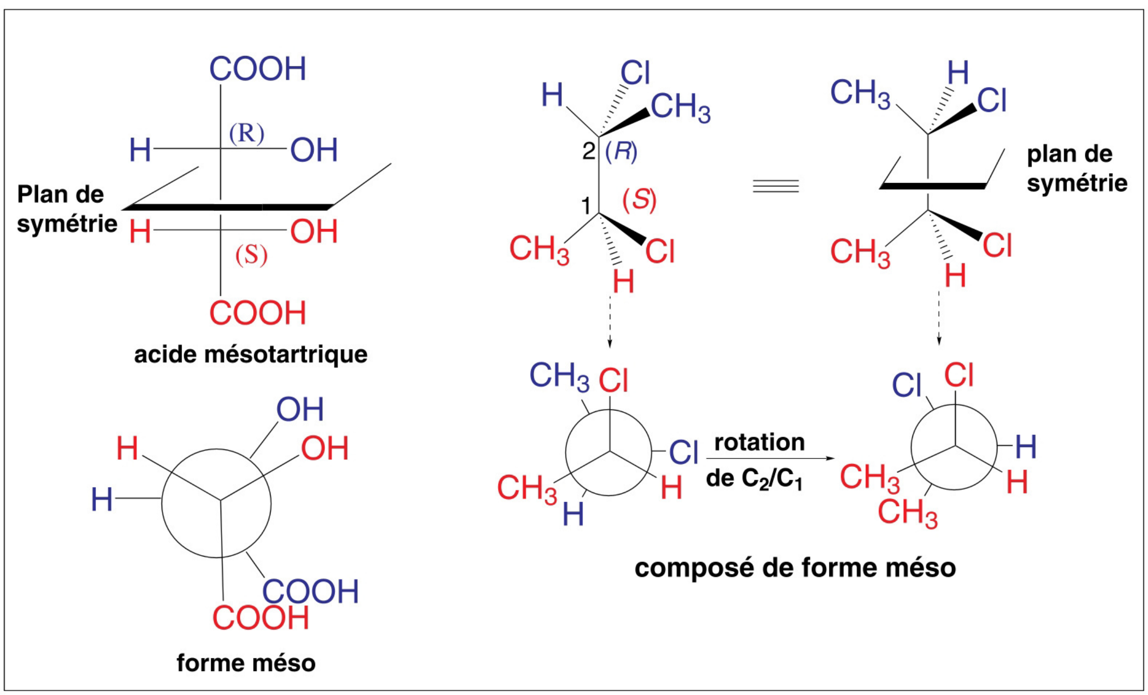


Figure 4.49

On observe que dans la forme *méso*, en représentation de *Newman*, les substituants du carbone 1 éclipsent les mêmes substituants du carbone 2.

Attention : certains composés de structure C(abc)-C(abc) semblent a priori possèder un centre de symétrie comme dans l'exemple présenté dans la figure 4.50. Cette impression ne doit pas faire oublier la convention de *Fischer*. Par exemple, les deux groupes COOH dans les acides (D)- et (L)-tartriques sont en arrière de la représentation, et non de part et d'autre de celle-ci comme l'exige la présence d'un centre de symétrie. Les acides D- et L-tartriques forment un couple d'énantiomères.

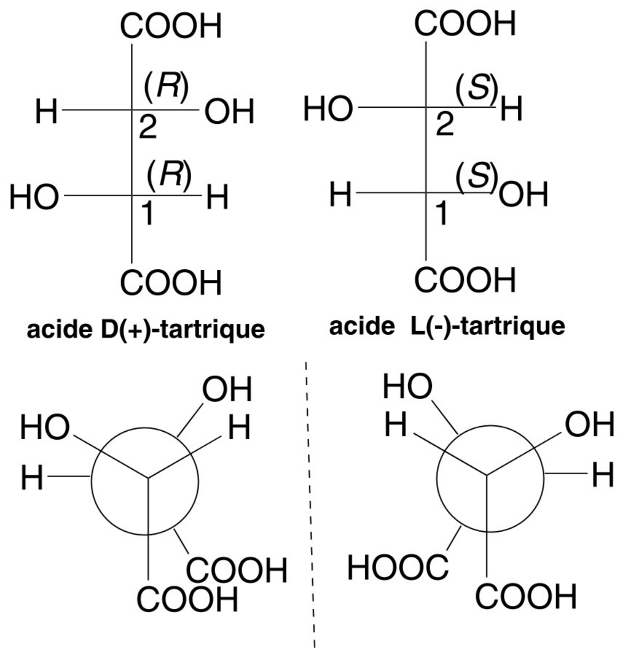


Figure 4.50

- Composés de structure C(abc)-C(ab)-C(abc)

Pour les composés de structure **C(abc)-C(ab)-C(abc)**, il existe a priori 8 stéréoisomères représentés dans la figure 4.51. Les composés **A** et **B** d'une part et **C** et **D**, d'autre part, sont des composés *méso* dans la mesure où ils admettent tous un plan de symétrie perpendiculaire à la chaîne carbonée qui contient les groupes H et OH du carbone central (images d'eux-mêmes dans un miroir). Ce sont donc des composés achiraux. En retournant **B** de 180° dans le plan de la feuille, on obtient **A**. Il en est de même de **C** et **D**. Il n'existe donc que deux composés *méso*. Le carbone central de ces composés a un caractère particulier, il possède deux groupes chimiques identiques C(H)(OH)-COOH, donc ce carbone devrait être achiral, mais dans la mesure où il existe une inversion de configuration de ces groupes (*R*) et (*S*), on dira qu'il s'agit d'un **carbone *pseudo*-asymétrique**. Pour définir sa configuration *R* ou *S*, **il faut savoir que, par convention, un carbone de configuration *R* est prioritaire par rapport à un carbone de configuration *S***. Si ces deux configurations étaient les mêmes, le carbone serait achiral. Le carbone *pseudo*-asymétrique des composés **A** et **B**, de forme *méso* a donc une configuration *R* .

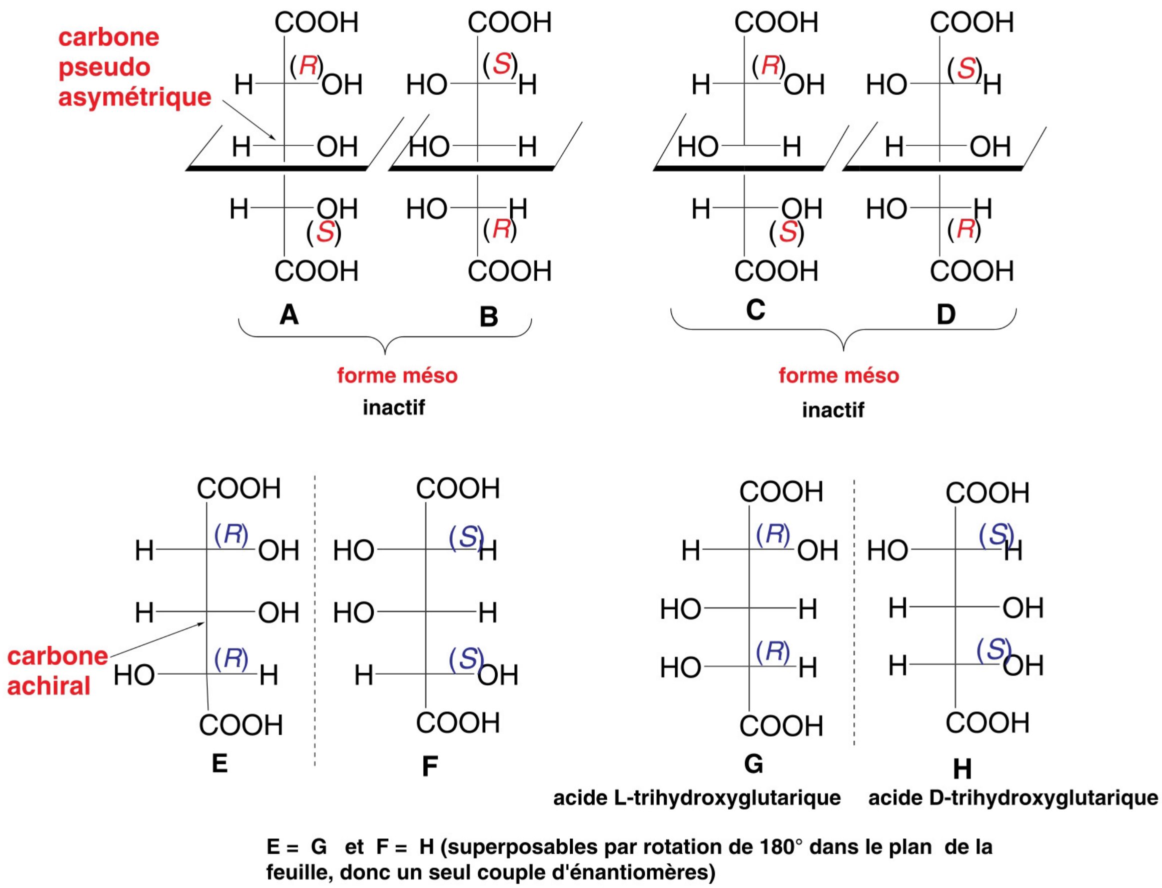


Figure 4.51

Les structures **E** et **G** représentent un même composé dans la mesure où une rotation de l'un d'eux de 180° dans le plan de la feuille conduit à la représentation de l'autre. Il en est de même de **F** et **H**. Il reste donc uniquement deux composés symétriques par rapport à un plan, par exemple **G** et **H** c'est-à-dire un couple d'énantiomères **(acides trihydroxyglutariques D et L)**. Il faut remarquer que le carbone central dans ces cas est un carbone achiral car les deux groupes C(H)(OH)-COOH ont des configurations identiques (*R*, *R* ou *S*, *S*).

Les structures de type **C(abc)-C(ab)-C(abc)** n'admettent donc que deux formes *méso* et un couple d'énantiomères soient 4 stéréoisomères et non 8.

La figure 4.52 représente deux autres exemples de composés *méso* : un dérivé de l'oxirane, hétérocycle oxygéné à trois chaînons, et l'autre un composé acyclique dans lequel les deux centres chiraux sont éloignés de trois carbones. Le carbone central est *pseudo*-asymétrique.

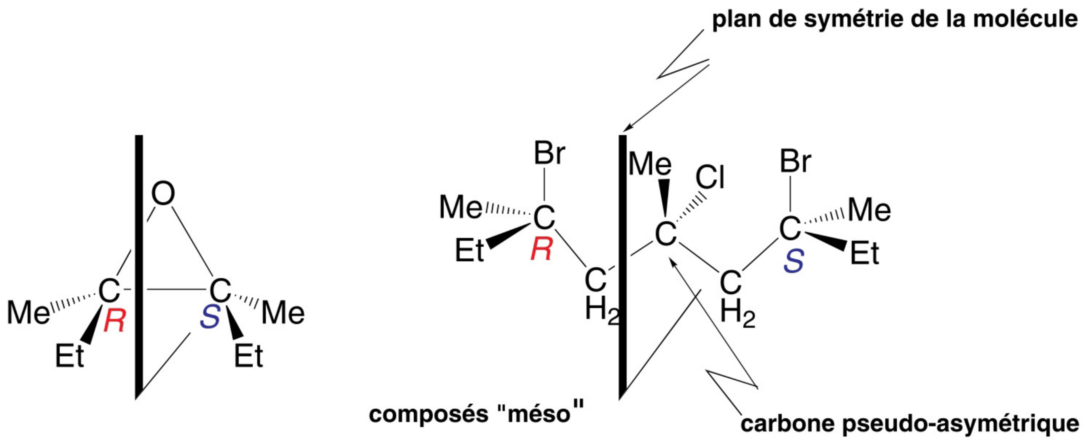


Figure 4.52

4.5.26 – Forme *érythro*

Le préfixe « *érythro* » est donné à des couples d'énantiomères qui disposent de deux carbones asymétriques adjacents portant deux groupes identiques et qui ont des conformations éclipsées qui rappellent celles des L(+)- et D(-)-érythroses (composés **A** et **B** de la figure 4.53).

Dans l'érythrose, et d'une manière plus générale, dans les composés de forme *érythro*, <u>en représentation de *Newman*</u>, **deux groupes du premier carbone asymétrique éclipsent deux groupes identiques du second carbone asymétrique**.

Si le troisième substituant de chaque carbone était le même, il y aurait alors un plan de symétrie dans la molécule, l'*érythro* deviendrait *méso*.

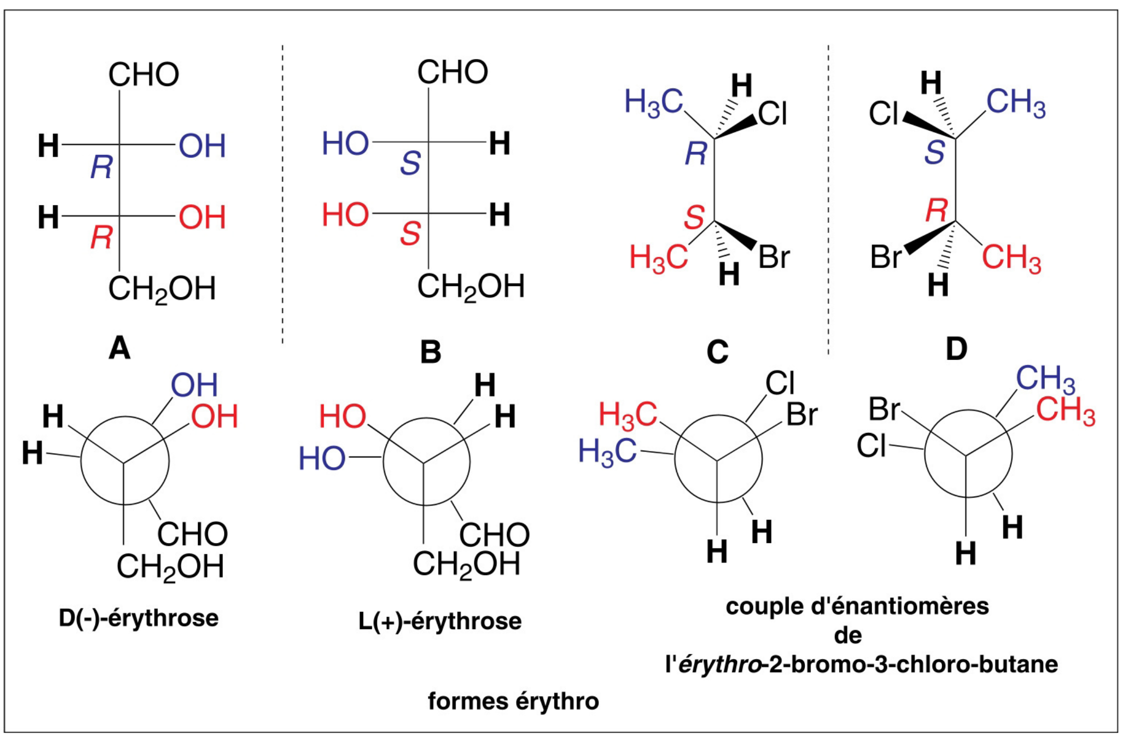


Figure 4.53

4.5.27 – Forme *thréo*

Le préfixe « *thréo* » est donné à des couples d'énantiomères qui disposent de carbones asymétriques adjacents portant deux groupes identiques et qui ont des conformations éclipsées qui rappellent celles des D(-) et L(-)-thréoses (composés **A** et **B** de la figure 4.54).

Dans le thréose, et d'une manière générale dans les composés de forme *érythro*, en représentation de *Newman*, **il n'existe aucune conformation qui permette que <u>deux</u> groupes identiques du premier carbone asymétrique éclipsent les groupes identiques du second carbone asymétrique**.

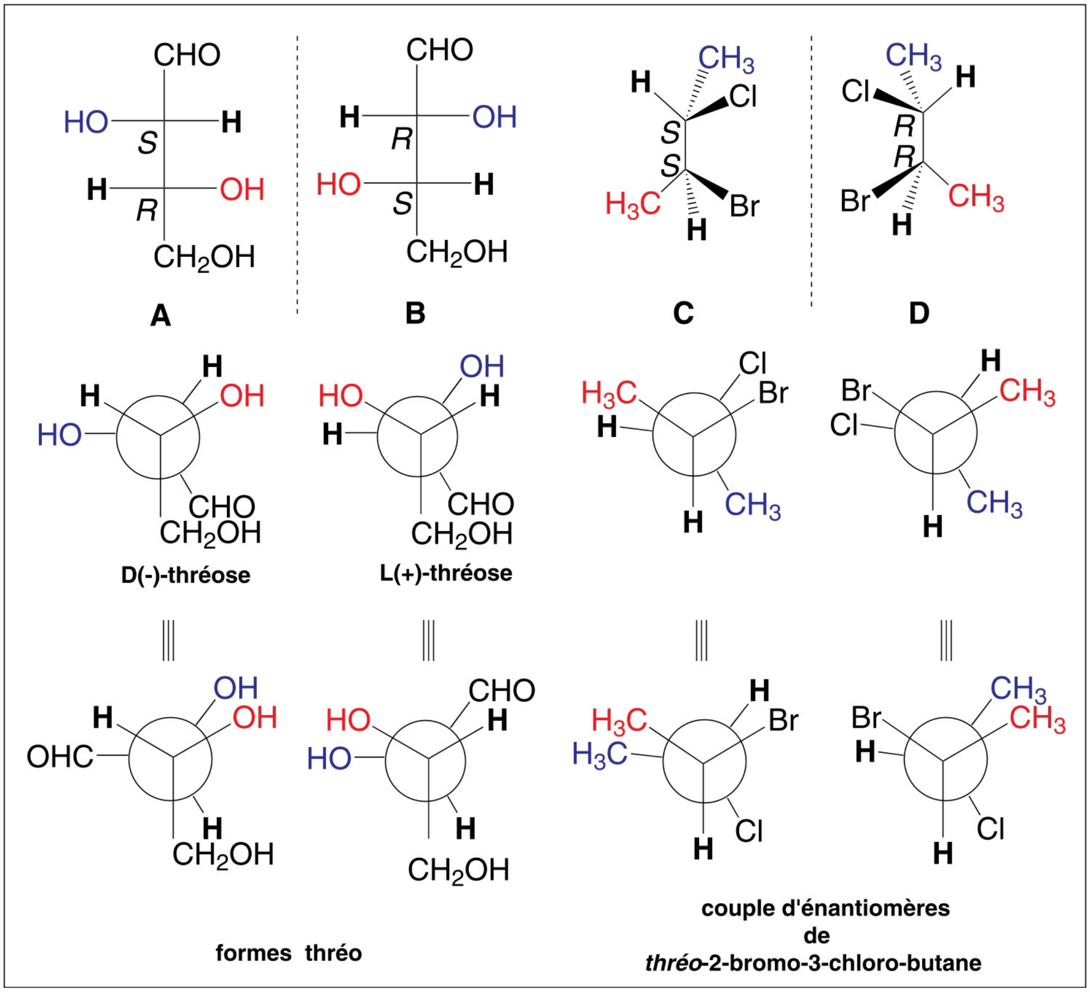


Figure 4.54

4.5.28 – Épimères (couple d'-)

Un couple de diastéréoisomères qui ne diffèrent entre eux que par la configuration d'un <u>seul stéréocentre</u> sont appelés **épimères**.

Trois exemples sont donnés dans la figure 4.55.

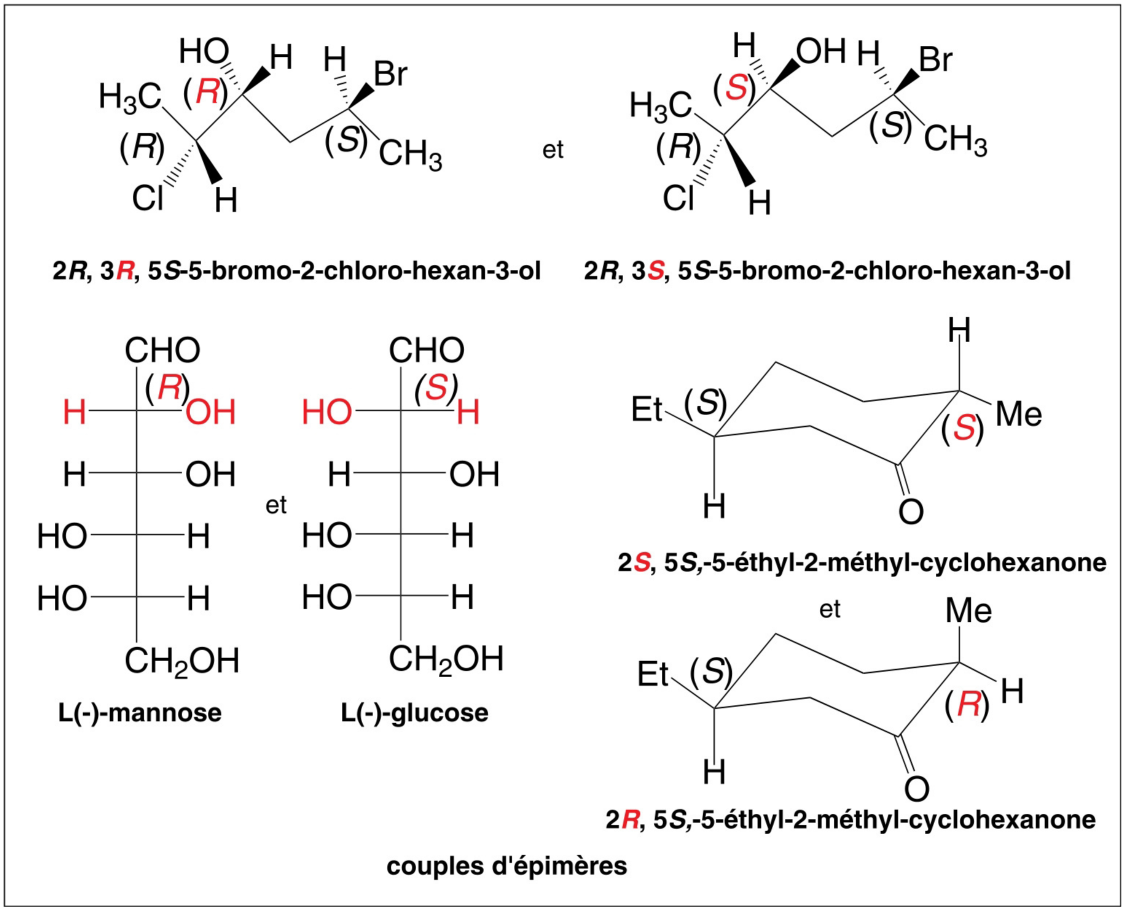


Figure 4.55

4.5.29 – Épimérisation

C'est une réaction qui permet l'inversion de configuration d'un <u>seul</u> stéréocentre parmi ceux présents dans un composé chiral. Ce sont des réactions régiosélectives (la réaction est orientée sur un carbone particulier § 4.7) et stéréospécifique (§ 4.6). Un exemple classique d'épimérisation dans la série des sucres est lié à l'énolisation de la fonction aldéhydique -CHO, en solution. En effet, dans l'équilibre entre forme cétonique (ou aldéhydique) et forme énolique, **équilibre céto-énolique**, le retour de l'hydrogène porté par le carbone en α du groupe carbonyle peut s'effectuer en formant, soit un carbone asymétrique *R*, soit un carbone asymétrique *S*, en quantités égales. Si, l'énolisation a été effectuée à partir de L(-)-mannose (figure 4.56), les produits formés sont : 50 % du produit de départ et 50 % de L(-)-glucose. La formation du L(-)-glucose correspond à une épimérisation du L(-)-mannose. Le pourcentage d'épimérisation dépend du pH de la solution de (L)-mannose.

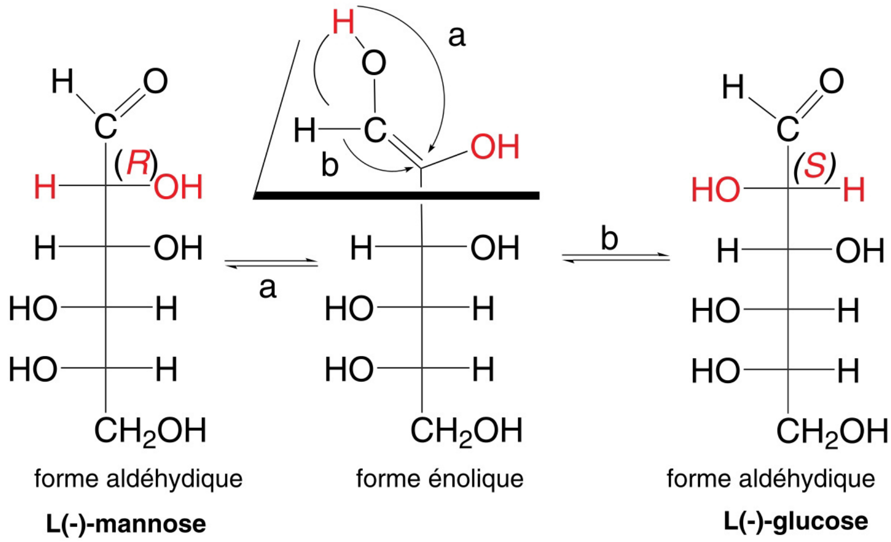
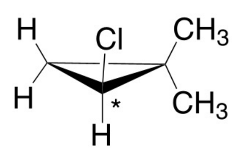


Figure 4.56

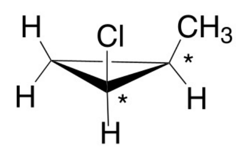
4.5.30 – Chiralité des composés cycliques

L'absence d'un axe alternant S_n ou plus simplement d'un centre de symétrie ou d'un plan de symétrie pour le composé cyclique le définit comme composé chiral. Quelques exemples sont donnés dans la figure 4.57.

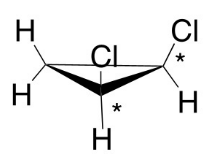
- Cyclopropane



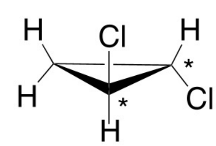
composé chiral
1 carbone asymétrique
ni plan ni centre de symétrie



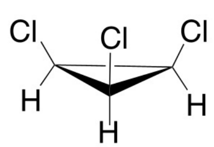
composé chiral
2 carbones asymétriques
ni plan, ni centre de symétrie,



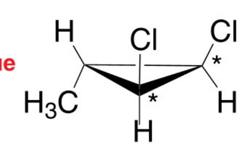
composé achiral
2 carbones asymétriques
plan de symétrie
composé *méso*



composé chiral
2 carbones asymétriques
ni plan ni centre de symétrie

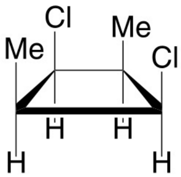


composé achiral
pas de carbone asymétrique

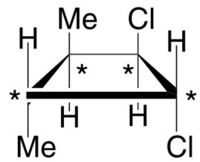


composé achiral
2 carbones asymétriques
plan de symétrie
forme *méso*

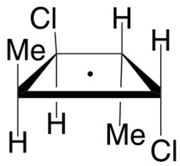
- Cyclobutane



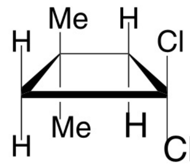
composé achiral
pas de carbone asymétrique
2 plans de symétrie



composé chiral
4 carbones asymétriques
ni plan ni centre de symétrie

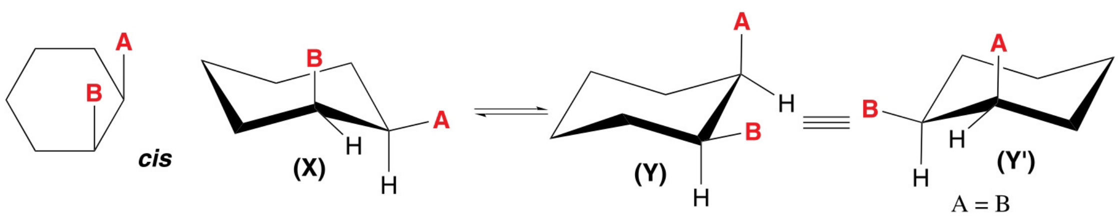


composé achiral
pas de carbone asymétrique
centre de symétrie



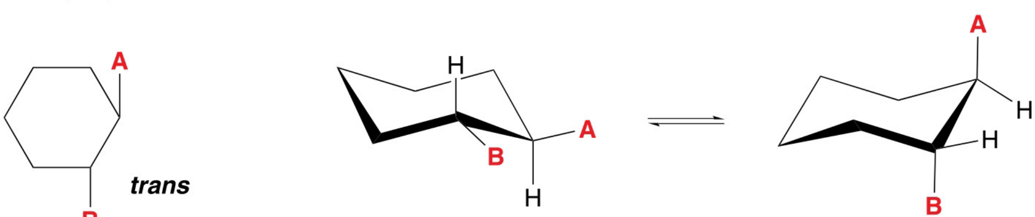
composé achiral
pas de carbone asymétrique
2 plans de symétrie

- Cyclohexane 1,2-disubstitué



si A = B ≠ H, la représentation plane classique permet de penser qu'il existe un plan de symétrie et la molécule est achirale. En réalité, dans ce cas, la conformation chaise n'a ni plan de symétrie, ni centre de symétrie et la molécule a donc une chiralité. Les deux conformations chaises inversées X et Y représentent un couple d'énantiomères (voir X et Y'). Le passage d'une conformation à son inverse nécessite une très faible énergie ce qui conduit à un mélange constant de 50% de chaque conformation (racémique d,l) qui n'a finalement pas d'activité sur la lumière polarisée, par compensation externe, et qui n'est pas résolvable.

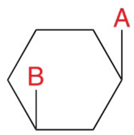
si A≠ B, la molécule est chirale.



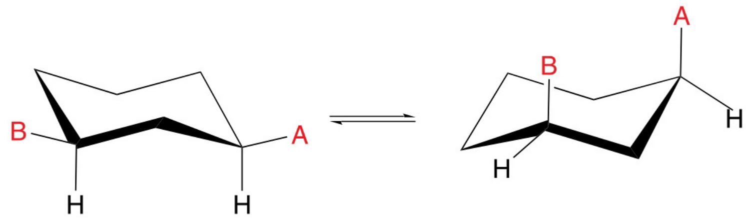
forme préférentielle: e-e

si A = B ou A ≠ B : composé chiral, 2 carbones asymétriques

- Cyclohexane 1,3-disubstitué

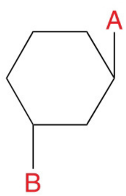


cis

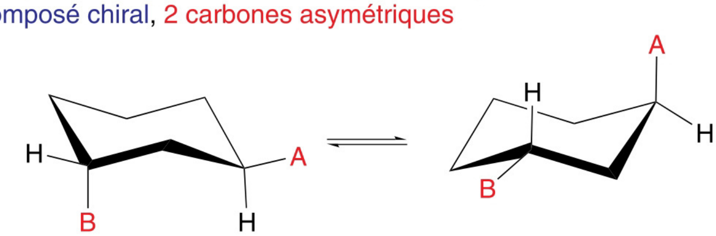


forme préférentielle: e-e

si A = B : composé achiral, 2 carbones asymétriques, forme méso.
si A ≠ B : composé chiral, 2 carbones asymétriques



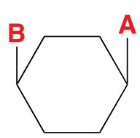
trans



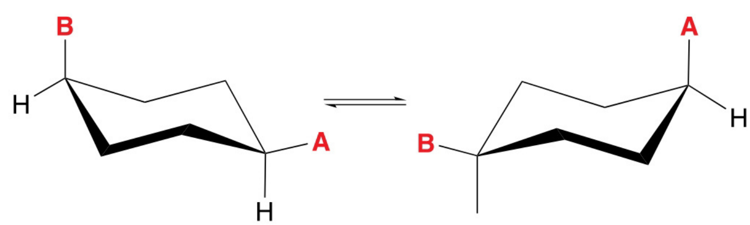
formes équivalentes si A = B

si A = B ou si A ≠ B,
2 carbonesasymétriques:
composé chiral
2 carbones asymétriques
ni plan, ni centre de symétrie

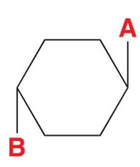
- Cyclohexane 1,4-disubstitué



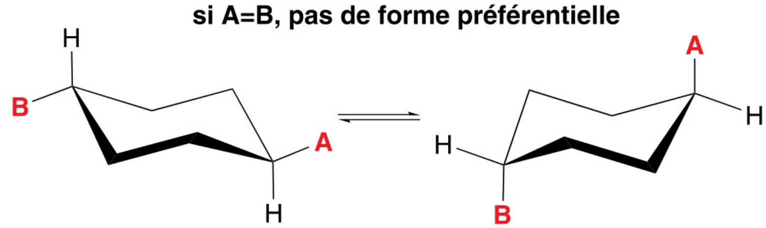
cis



si A=B, pas de forme préférentielle



trans



forme préférentielle: e-e

A = B ou A ≠ B, *cis* ou *trans*,
les cyclohexanes 1,4-disubstitués
ont un plan de symétrie: ils sont achiraux.

Figure 4.57

4.5.31 – Décalines *cis* et *trans*

L'hydrogénation totale du naphtalène conduit aux **décalines *cis* et *trans***. Ces décalines diffèrent par les positions relatives des hydrogènes liés aux carbones qui joignent les deux cycles numérotés 4a et 8a (figure 4.58).

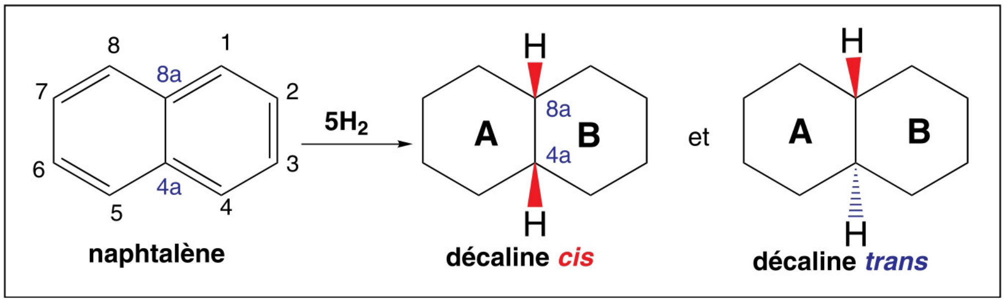


Figure 4.58

La décaline représente les deux premiers cycles **A** et **B** du système tétracyclique du cholestane et du coprostane (§ 4.5.32) constitué de trois cyclohexanes (cycles **A**, **B** et **C**) et un cyclopentane (cycle **D**) accolés (structures dont dérivent le cholestérol et des hormones stéroïdes comme la testostérone, la progestérone, l'estradiol (figure 4.59)) :

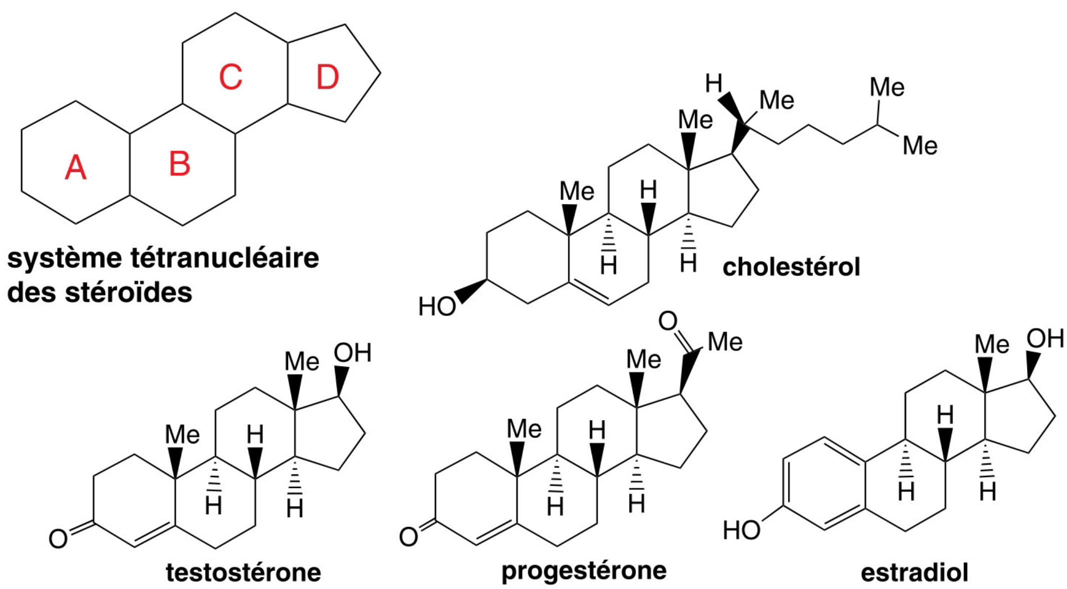


Figure 4.59

La décaline est constituée par deux cycles accolés qui ont donc en commun deux atomes de carbone. La décaline *trans* est formée à partir d'une molécule de cyclohexane en utilisant deux liaisons équatoriales en positions *trans* de deux carbones adjacents : **il reste donc deux liaisons en position trans sur les deux atomes de carbone**, ce sont les liaisons aux hydrogènes liés aux carbones 4a et 8a, à la jonction des deux cyclohexanes.

En faisant l'inverse, on obtient **la décaline *cis***. Il suffit d'utiliser deux liaisons en positions cis, une axiale et une équatoriale sur chacun des deux carbones adjacents d'un premier cyclohexane, puis de construire le second cyclohexane « chaise » à partir de ces deux liaisons.

Bien que formées à partir de conformations « chaise » du cyclohexane, les **deux décalines *cis* et *trans* ne sont pas des conformères**, elles représentent **deux configurations de cette molécule** (figure 4.60). Il est impossible de passer de l'une à l'autre par des rotations autour de liaisons σ.

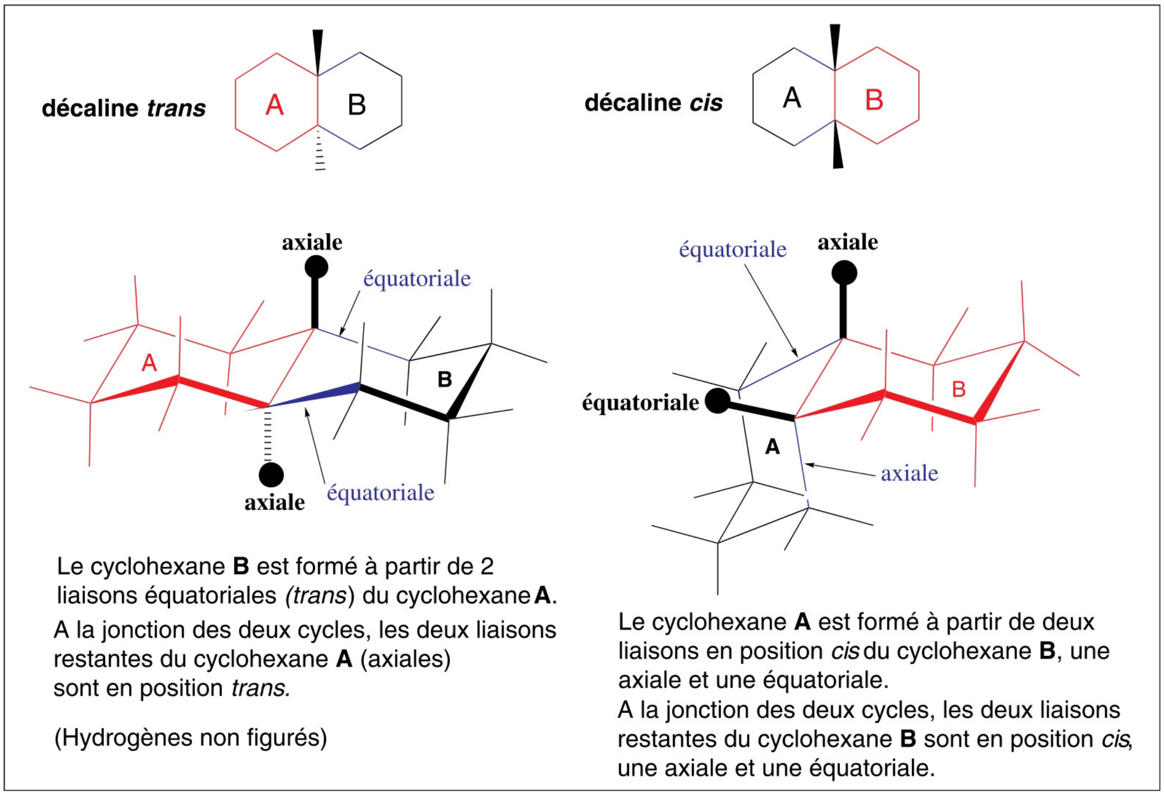


Figure 4.60

4.5.32 – Configurations α et β des substituants (dans les stéroïdes)

Un substituant est dit **en position α si la liaison qui le porte est dirigée vers le dessous de la représentation, et inversement pour un groupe β.**

Les composés dérivés du **5α-cholestane** (figure 4.61) appartiennent à la série dite « ***allo*** » des stéroïdes.

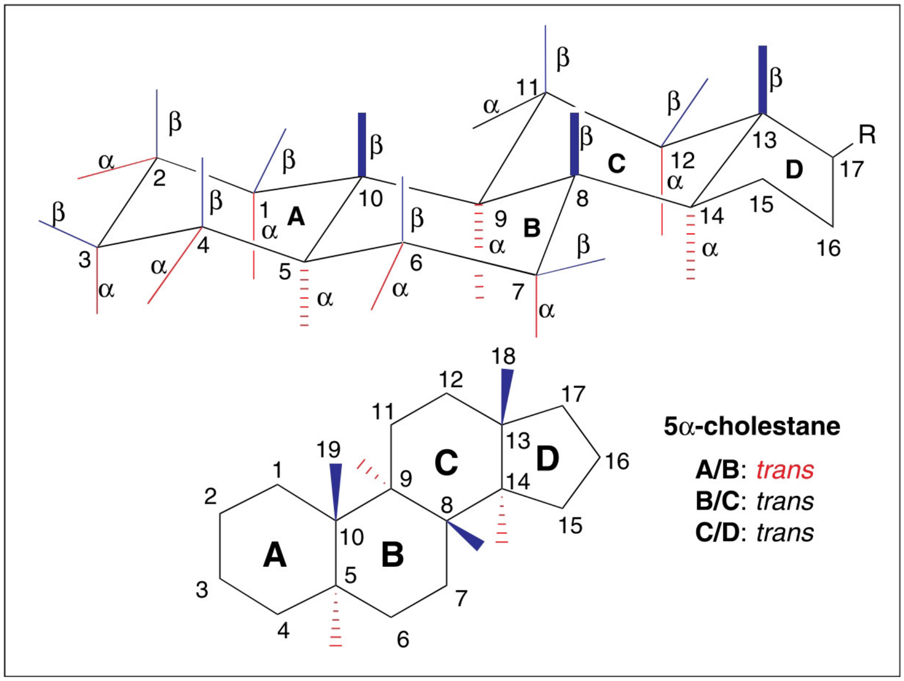


Figure 4.61

Les dérivés du **5β-cholestane** (coprostane) (figure 4.62) appartiennent à la série dite ***normale*** des stéroïdes. Ces deux séries diffèrent par le type de jonction entre cycles A et B (***trans*** pour 5α-cholestane, et ***cis*** pour 5β-cholestane).

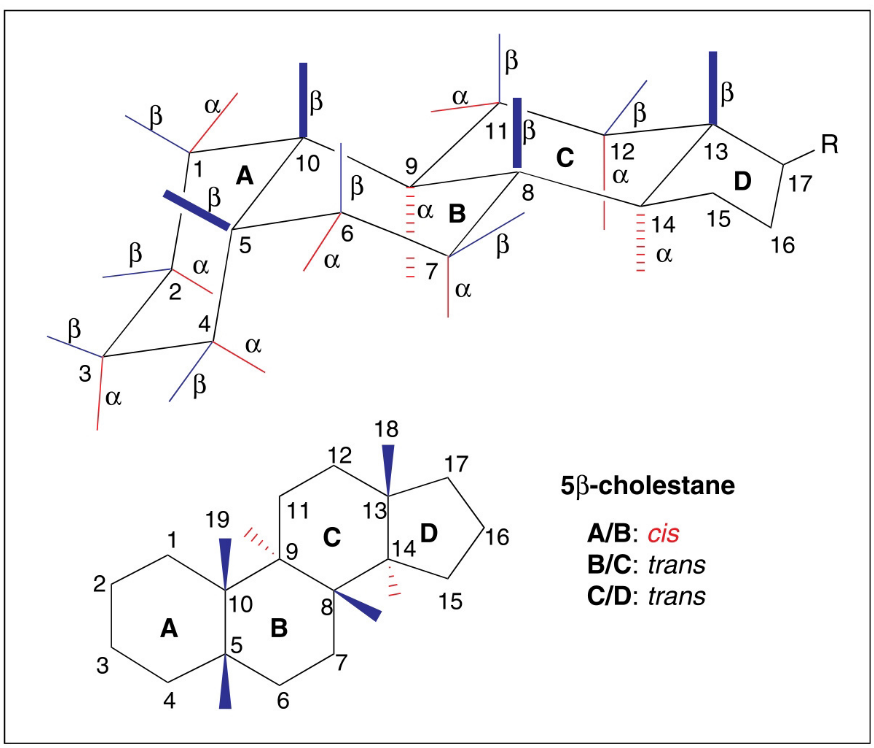


Figure 4.62

4.5.33 – Furanoses et pyranoses (représentation en perspective de *Haworth*)

(Les paragraphes 4.5.33 et 4.5.34 sont rédigés d'après l'ouvrage « Chimie organique hétérocyclique » par l'auteur et F. Chau, EDP Sciences, 2003).

La réaction d'hémiacétalisation (schéma 4.8) est une réaction d'addition équilibrée d'un alcool sur un aldéhyde ou une cétone (§10.2.3), qui s'effectue dès 25°C pour les aldéhydes, avec ou sans catalyseur acide ou basique.

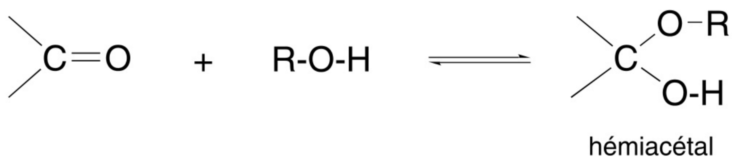


Schéma 4.8

Cette réaction s'applique en particulier aux sucres. Dans ce cas, la réaction est intramoléculaire et conduit à un équilibre entre les formes cycliques, **pyranoses** (**α** et **β**) et **furanoses** (**α** et **β**) dans la majorité des cas, et la forme acyclique. Le passage des formes cycliques α aux formes cycliques β se fait *via* la forme acyclique. **C'est la mutarotation des sucres**. Une des conséquences de la cyclisation des sucres est la création d'un carbone asymétrique supplémentaire par rapport à ceux du sucre acyclique, appelé **carbone anomérique**, et dont les configurations définissent les formes cycliques α ou β d'un sucre donné.

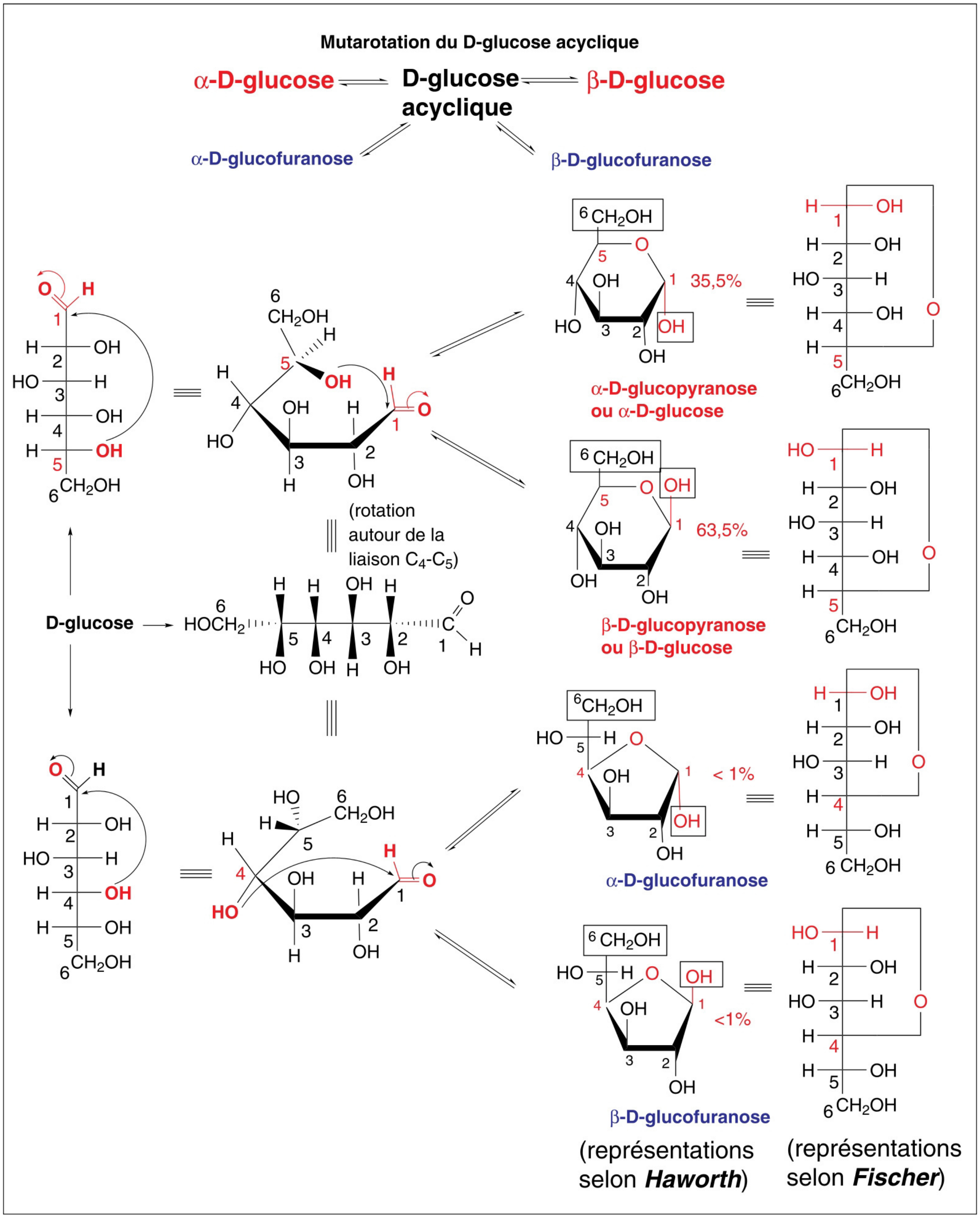
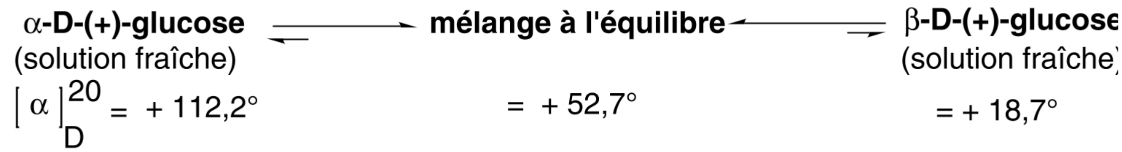


Schéma 4.9

Dans le cas du D-glucose (schéma 4.9), les réactions intramoléculaires d'hémiacétalisation, entre les groupes OH en position 4 ou 5 et le groupe carbonyle aldéhydique, conduisent à un cycle **pyranique** majoritaire (99 %), l'**α-D-glucopyranose** ou **α-D-glucose**, et le **β-D-glucopyranose** ou **β-D-glucose**, **couple de composés anomères**, ou un cycle **furanique minoritaire** (< 1 %), l'**α-D-glucofuranose** et le **β-D-glucofuranose**, autre couple de **composés anomères**.

L'α-D-glucose préparé par synthèse en solution aqueuse fraîche a un pouvoir rotatoire $[\alpha]^{20}_{D} = +112{,}2°$, alors que dans les mêmes conditions, le β-D-glucose a un pouvoir rotatoire $[\alpha]^{20}_{D} = +18{,}7°$. Après une suite continue de passages de l'une des formes cycliques de départ à l'autre *via* la forme acyclique, l'équilibre est atteint et la solution dans l'eau de l'un ou l'autre anomère a un pouvoir rotatoire de $[\alpha]^{20}_{D} = +\ 52{,}7°$. La solution est alors constituée d'environ 35,5 % d'α-glucose et 63,5 % β-glucose. Le 1 % restant est formé en grande partie d'α- et β-D-glucofuranoses, et de D-glucose (0,02 %) acyclique.



Evidemment, le même phénomène de mutarotation est observé avec le L-glucose, avec formation des α- et β-L-glucopyranoses (appelés aussi α- et β-L-glucoses) et des α- et β-L-glucofuranoses.

Les aldopentoses, aldohexoses, cétopentoses et cétohexoses donnent lieu à la mutarotation. La formation de furanoses et pyranoses est privilégiée en raison de leur stabilité par rapport à d'autres cycles plus petits ou plus grands, mais moins stables, dont les formations pourraient être envisagées par la même réaction d'hémiacétalisation.

Les sucres cycliques dérivés d'aldoses ou de cétoses sont représentés selon **leurs formules en <u>perspective de *HAWORTH*</u>,** et selon **la convention de *FISCHER*.**

Dans les formules en perspective de *Haworth*, les tétrahydropyranes et tétrahydrofuranes sont inscrits dans des plans perpendiculaires à la feuille de représentation. L'oxygène est alors situé derrière les carbones cycliques et ces derniers sont numérotés dans le sens de rotation des aiguilles d'une montre, les carbones anomèriques dérivés d'aldoses, numérotés 1, étant à droite de l'atome d'oxygène, et numérotés 2 pour les cétoses (pour des raisons évidentes d'écriture cette règle n'est pas toujours respectée dans les disaccharides ou polysaccharides).

Les substituants du cycle sont représentés au-dessus ou au-dessous du plan du cycle. Ceux des carbones 1 et 4 des furanoses et des pyranoses dérivés d'aldoses, sont dans le plan de la feuille de représentation. Les carbones asymétriques des substituants en position 4 (furanoses) ou 5 (pyranoses), dans la mesure où il en existe, sont représentés selon la convention de *Fischer* des sucres linéaires (ex : α-D-glucofuranose).

Les D-hexo- et D-pentopyranoses, formés respectivement à partir d'hexoses et de pentoses, ont le groupe CH_2OH au-dessus du plan, et inversement pour les L-hexo- et L-pentopyranoses.

L'anomère est dit α lorsque la configuration du **carbone anomèrique** est différente de celle du carbone en position 4 du cycle pour les furanoses, et en position 5 pour les pyranoses (*R* et *S*), et inversement pour les **anomères β**. Dans ces conditions, les α-D- et β-L-anomères ont le groupe OH qui substitue le carbone anomérique, représenté en dessous du cycle de représentation.

Dans les séries « α » le OH anomérique (C-1) est du côté opposé à CH_2OH par rapport au plan de la représentation de *Haworth,* et inversement dans les séries « β ».

L'α-D-glucopyranose est l'inverse optique de l'α-L-glucopyranose. Il en est de même pour les β-D- et β-L-pyranoses (figure 4.63).

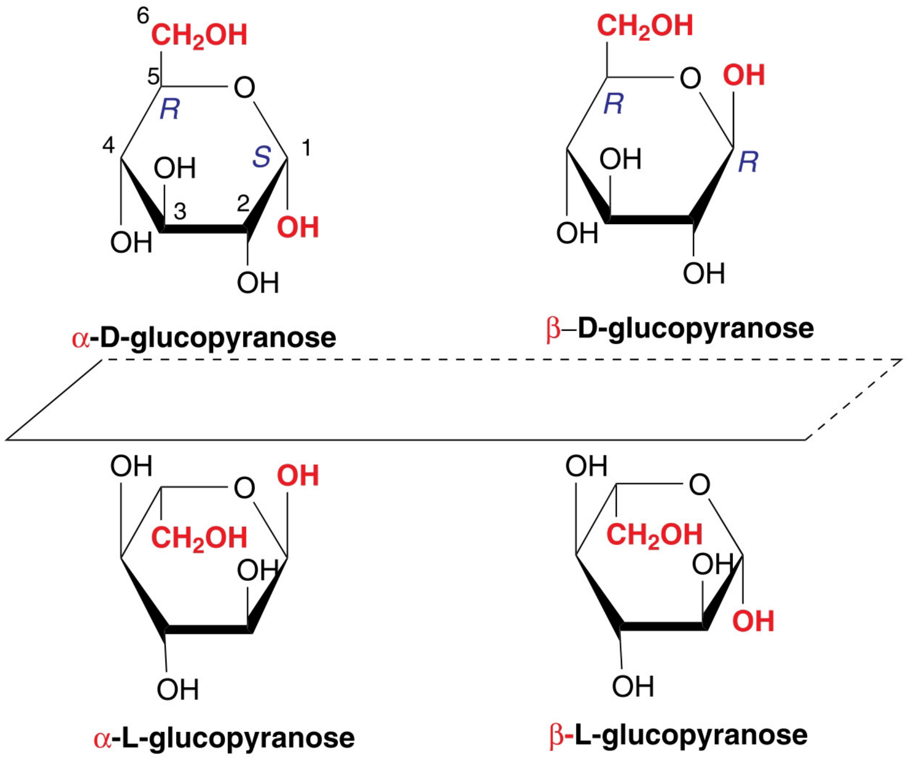


Figure 4.63

La mutarotation des cétoses conduit à des hémiacétals, c'est le cas du D-fructose (schéma 4.10) qui conduit principalement, par mutarotation, à l'α- et au β-D-fructofuranoses.

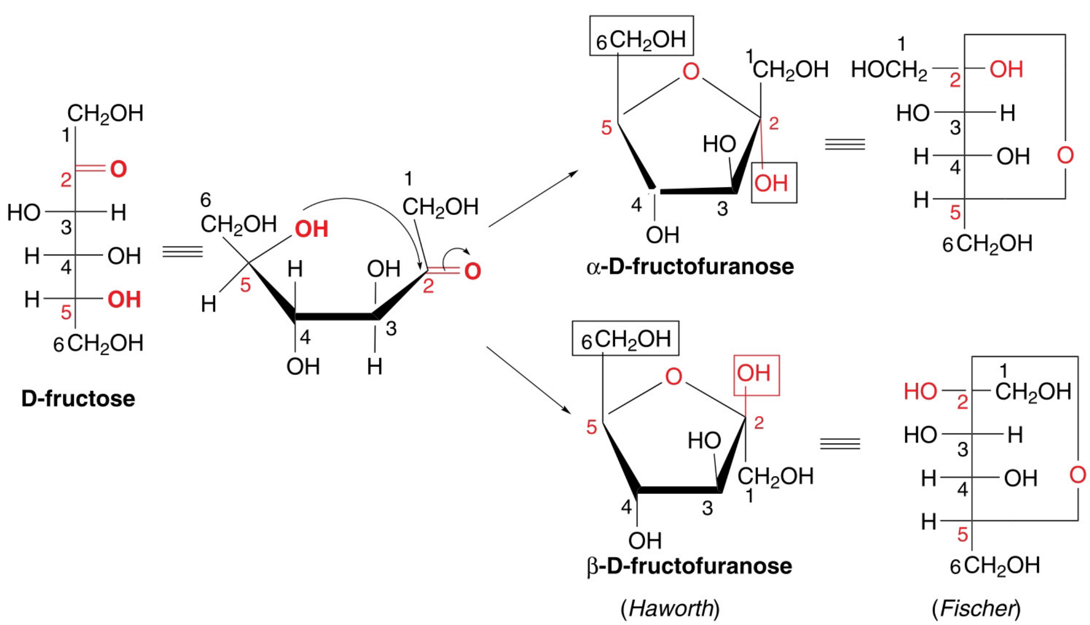


Schéma 4.10

Les tétrahydropyranes et tétrahydrofuranes ne sont pas plans, ce que n'indique pas la représentation de *Haworth*.

Les pyranoses ont des conformations comparables à celles du cyclohexane, la conformation la plus stable dans la plupart des cas est la conformation « chaise ». Deux conformations « chaise » s'interconvertissent par simples rotations autour des liaisons interatomiques du cycle, et dans de nombreux cas, l'une de ces conformations prédomine parce qu'elle apporte plus de stabilité à la molécule. On distingue les conformations « chaise » $\mathbf{^1C_4}$ et $\mathbf{^4C_1}$ où C indique qu'il s'agit d'une conformation « chaise » (figure 4.64), et les chiffres, la numérotation des carbones 1 et 4, en indice haut ou bas selon leur disposition dans la conformation « chaise » retenue. Par exemple, $^1C_4$ signifie que les carbones 1 et 4 sont respectivement au-dessus et au-dessous du plan moyen de la molécule.

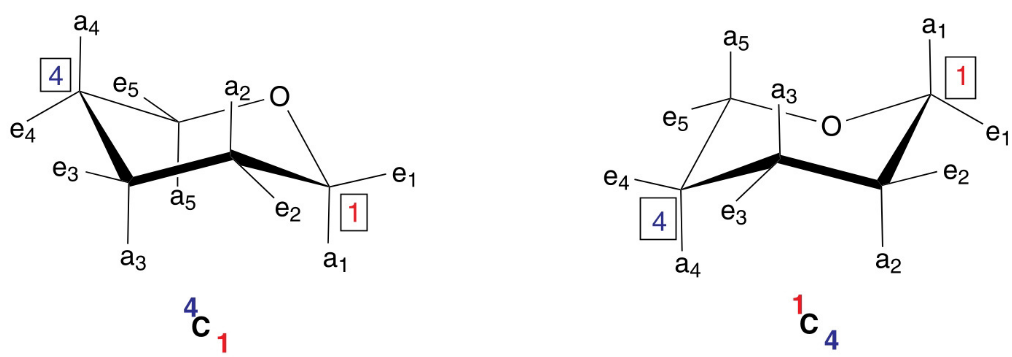
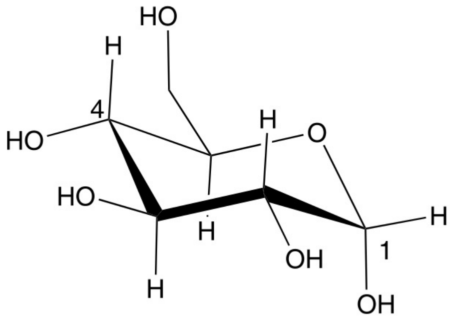


Figure 4.64

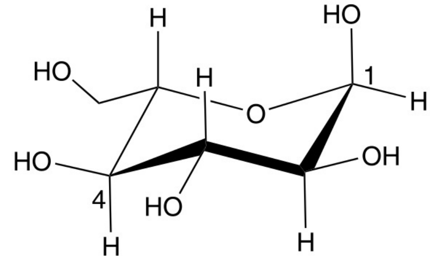
La représentation de *Haworth* ne permet pas de savoir si un substituant est axial ou équatorial.

Dans les D-hexopyranoses, le groupe hydroxyméthyle est le substituant le plus volumineux de la molécule, situé sur C-5. Pour éviter des interactions fortes entre ce groupe et les groupes OH qui substituent les autres carbones du cycle, la conformation $^4C_1$ est privilégiée et le groupe CH_2OH est en position équatoriale. Les L-hexopyranoses qui ont le groupe hydroxyméthyle inversé par rapport aux D-hexopyranoses, selon la représentation de *Haworth,* ont plutôt une conformation $^1C_4$. Les D-hexopyranoses, l'α-D-idose et l'α-D-altrose ont aussi cette conformation (figure 4.65).



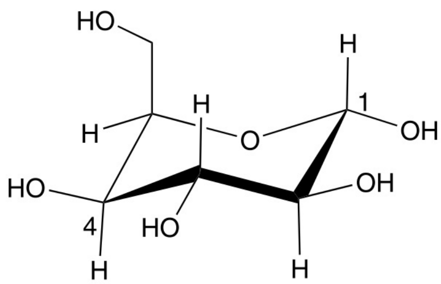
α-D-glucopyranose

$^4C_1$



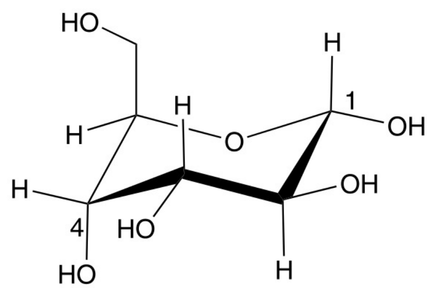
α-L-glucopyranose

$^1C_4$



α–D-idopyranose

$^1C_4$



α–D-altropyranose

$^1C_4$

Figure 4.65

Pour les glucofuranoses qui ont des conformations en « enveloppe » en solution (figure 4.66), les groupes OH en positions 2 et 3 sont axiaux et le groupe -CH(OH)-CH_2OH sur C-4 est axial ce qui crée une forte interaction entre ces deux derniers groupes : cette gêne stérique pourrait expliquer, en partie, le déplacement de l'équilibre vers la formation des glucopyranoses à partir des glucofuranoses produits au début de la mutarotation du glucose.

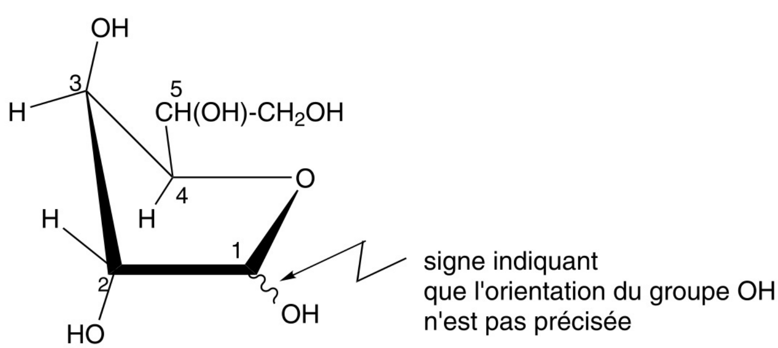


Figure 4.66

Dans la représentation selon *Fischer*, l'α-D-glucose a le groupe OH anomérique à droite de la projection de *Fischer* et à gauche pour l'α-L-glucose. Cela peut être généralisé à tous les sucres des familles D et L.

Une autre représentation directement liée à celle de *Haworth* consiste à regarder le sucre cyclique au-dessus du plan moyen des molécules (figure 4.67).

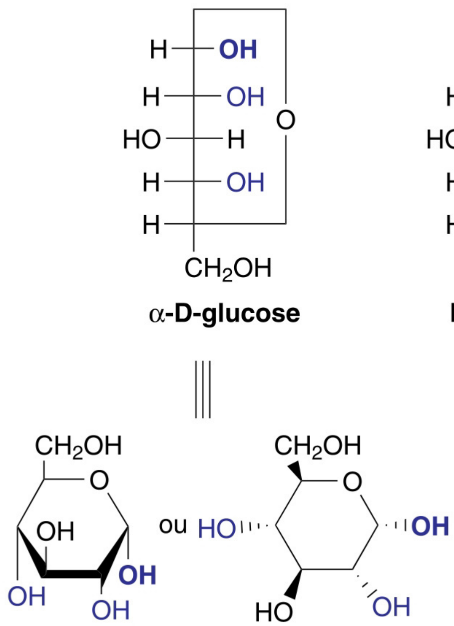


Figure 4.67

Note : en biologie, les termes pyranoses ou furanoses (écrits parfois pyrannoses et furannoses) sont assez souvent délaissés, et ils prennent simplement le nom du sucre (ose) linéaire (qui devrait être précédé normalement de α ou β).

Le remplacement de l'hydrogène du groupe OH porté par le carbone anomérique d'un D-glucopyranose par un groupe méthyle, par action du méthanol en milieu acide, conduit au **méthyl-D-glucopyranoside** ou **méthyl-D-glucoside** (schéma 4.11).

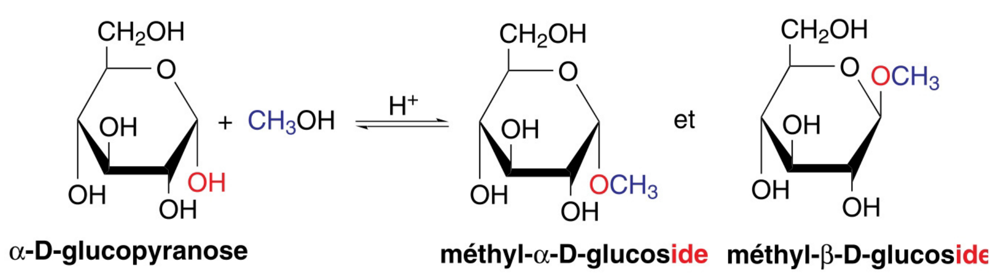


Schéma 4.11

Le retrait d'un groupe hydroxy sur un carbone du cycle fournit un composé « **désoxy** » (figure 4.68).

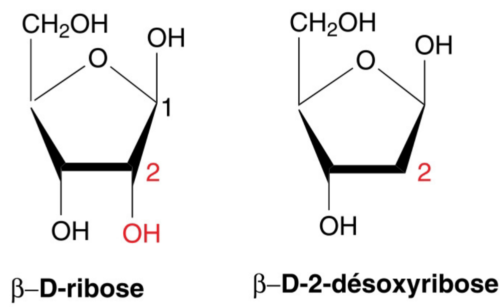


Figure 4.68

4.5.34 – Prochiralité

Si un carbone porte deux substituants différents et deux hydrogènes, il est dit prochiral (schéma 4.12). Le remplacement d'un de ces deux hydrogènes par un isotope comme le deutérium conduit à un carbone chiral *R* ou *S*. En fonction du résultat obtenu, **l'hydrogène ainsi remplacé est dit prochiral *R* (Pro *R*) ou *S* (Pro*S*)**.

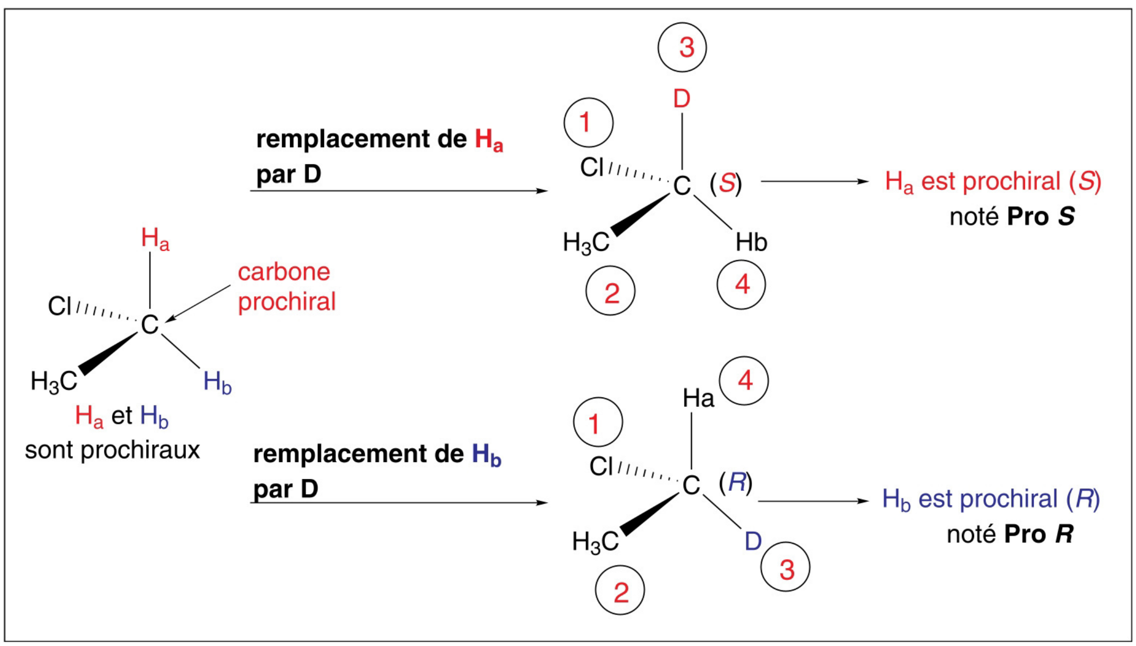


Schéma 4.12

Cette notion a beaucoup d'importance pour les réactions enzymatiques car les enzymes sont capables de distinguer les hydrogènes prochiraux *R* et *S* d'un carbone et d'intervenir sur l'un ou l'autre de manière spécifique. On peut généraliser cette définition à des composés ayant sur un carbone deux groupes identiques Z à la place des hydrogènes et deux groupes différents X, Y.

4.5.35 – Énantiotopiques (hydrogènes)

Enantiotopique est un terme équivalent à prochiral pour les hydrogènes. Le remplacement d'un hydrogène énantiotopique d'un carbone $CH_2(X)(Y)$ par un substituant différent de X et de Y conduit à un énantiomère. Son inverse optique résulte de la substitution par le même substituant de l'autre hydrogène.

4.5.36 – Énantiotopiques (groupes)

Soit un carbone substitué, d'une part, par deux groupes X et Y différents entre eux (H et CH_3 dans l'exemple donné) et, d'autre part, par deux autres groupes de même nature Z (COOH dans l'exemple donné) et différents de X et Y (schéma 4.13). L'échange de l'un de ces deux groupes identiques Z (groupes énantiotopiques) par un atome ou groupe différent de X et Y crée un énantiomère dont la configuration est inverse de celle du stéréoisomère obtenu par la même substitution effectuée sur l'autre groupe Z.

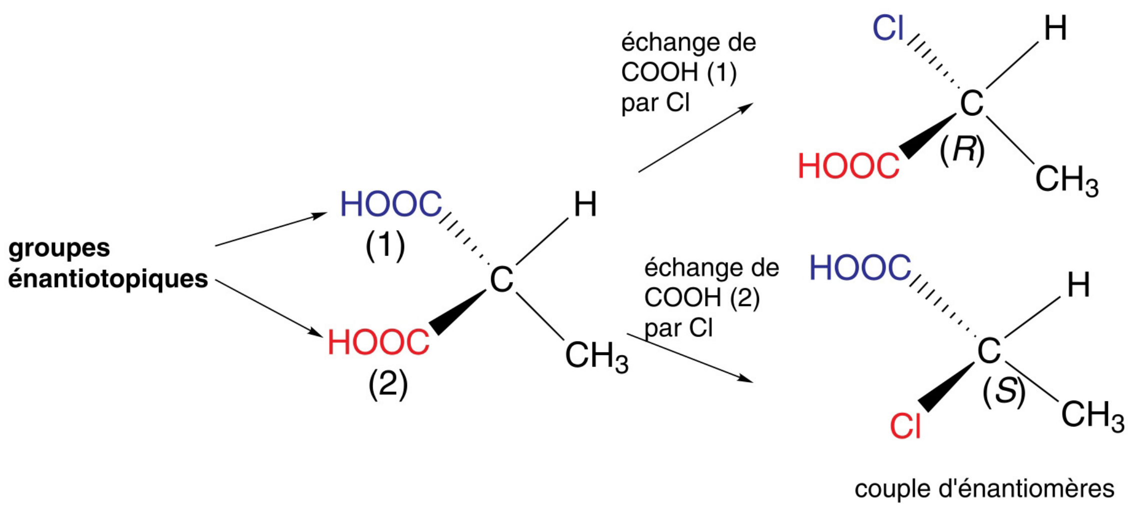


Schéma 4.13

4.5.37 – Énantiotopiques (faces)

L'hybridation sp^2 du carbone conduit à des alcènes ou des fonctions **inscrites dans un plan**, comme les cétones, aldéhydes, thiocétones, thioaldéhydes, ou les imines. Dans la mesure où les substituants de ces fonctions sont différents, on peut distinguer deux faces qui correspondent à la **face *Si*** et à **la face *Ré*** (schéma 4.14). Pour cela, on considère le triangle placé devant l'observateur et formé par l'élément doublement lié au carbone sp^2 (oxygène, soufre ou azote selon le cas), et les deux substituants de ce carbone. En fonction de leurs priorités relatives, définies selon la méthode donnée pour les isomères géométriques ***E*** et ***Z***, et du sens de rotation $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3$, la face est dite ***Si*** ou ***Ré***. Si on tourne dans le sens des aiguilles d'une montre, la face est ***Ré***, et inversement pour la face ***Si***.

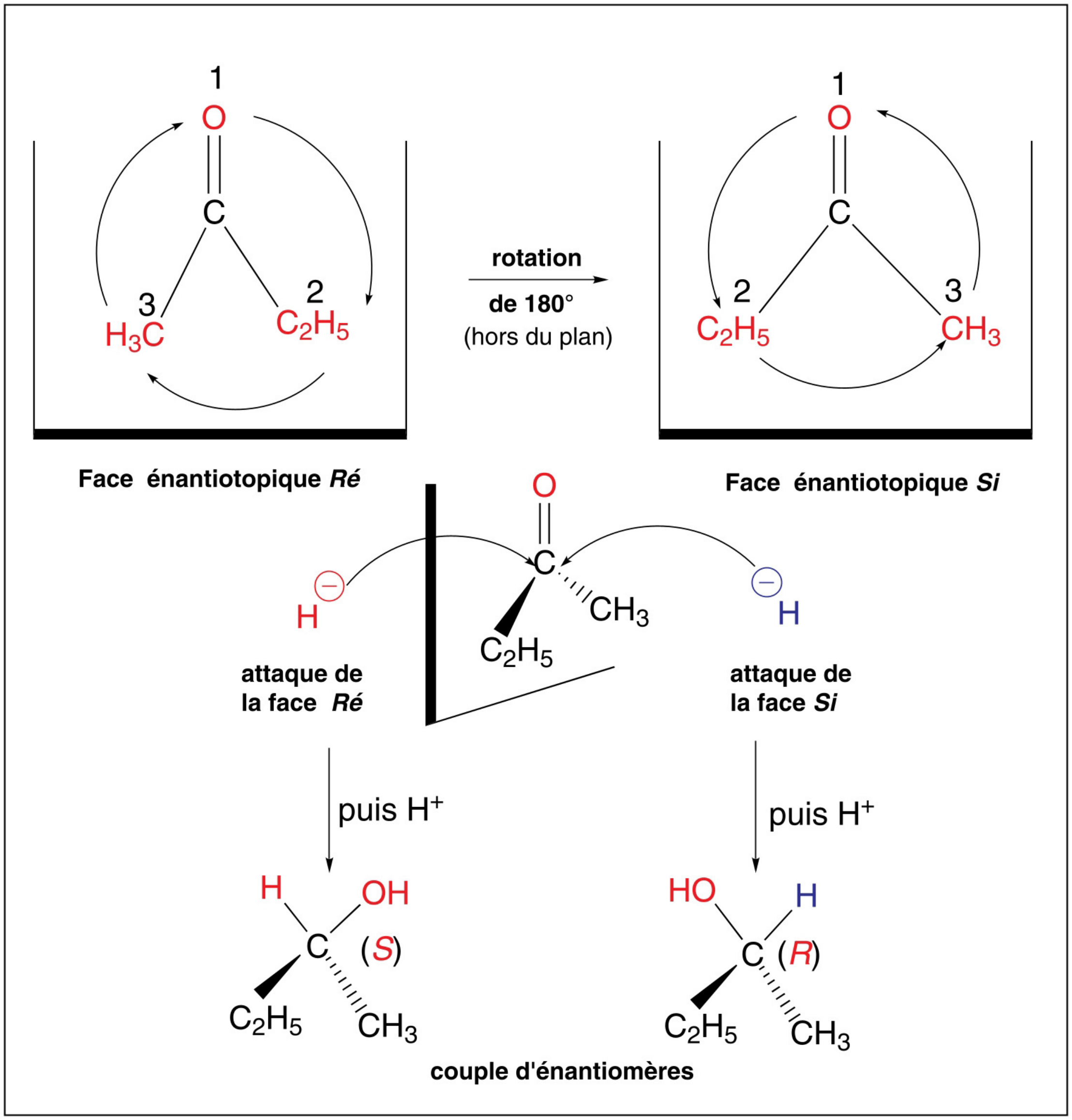


Schéma 4.14

L'attaque d'un réactif sur l'une ou l'autre face conditionne la configuration du composé formé. Si aucune condition expérimentale particulière n'est prise, les attaques se font à 50 % sur chaque face produisant un racémique.

Certaines enzymes reconnaissent la face du côté de laquelle une réaction sera produite. C'est le cas d'oxydo-réductases lors de la réduction de fonctions cétoniques.

4.5.38 – Diastéréotopiques (hydrogènes)

C'est une définition proche de celle des hydrogènes énantiotopiques. Elle s'applique à des molécules de formule générale $CH_2(X)(Y)$ pour lesquelles un substituant X ou Y porte un carbone asymétrique de configuration donnée. L'échange de l'un des deux hydrogènes de la formule par un substituant différent de X et Y conduit à la formation

d'un nouveau carbone asymétrique et à un diastéréoisomère. L'échange de l'autre hydrogène diastéréotopique conduit à l'autre diastéréoisomère (schéma 4.15).

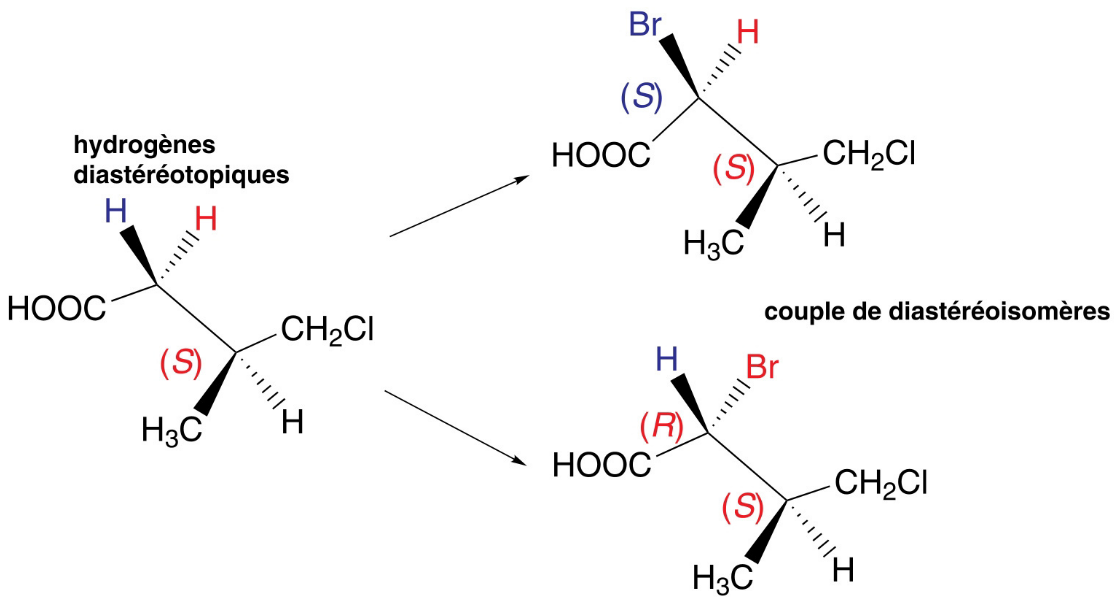


Schéma 4.15

4.5.39 – Diastéréotopiques (groupes)

C'est la même définition que pour les groupes énantiotopiques à la différence près que leur échange crée **un couple de diastéréoisomères**. Soit la molécule, $C(COOH)_2(X)(Y)$, l'échange de chaque groupe COOH par un atome ou un groupe Z doit conduire à un couple de diastéréoisomères, comme dans l'exemple du schéma 4.16.

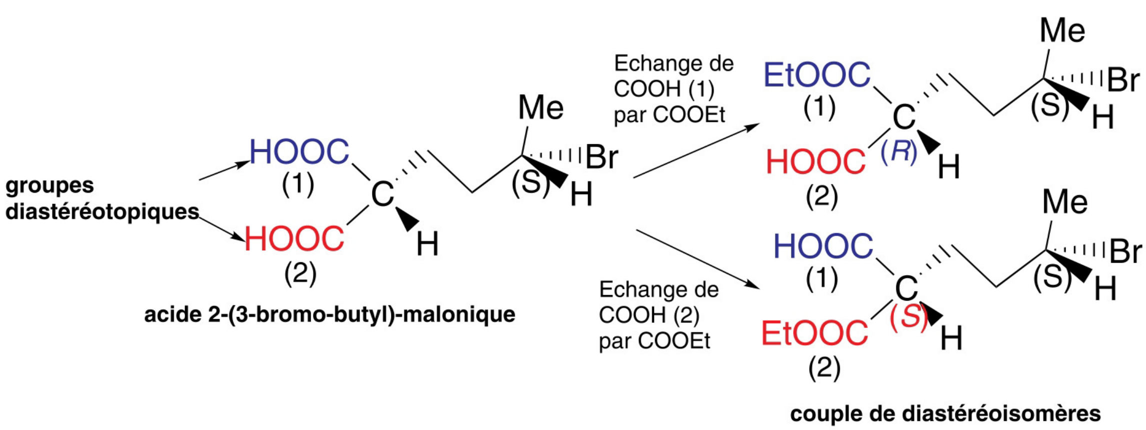


Schéma 4.16

4.5.40 – Diastéréotopiques (faces d'un plan)

C'est la même définition que pour les faces énantiotopiques, toutefois, la même réaction d'addition sur chacune des faces du plan conduit à **un couple de diastéréoisomères**.

4.6 Stéréospécifique (réaction -)

Pour qu'une réaction soit qualifiée de stéréospécifique, il faut :

– que le produit de départ soit **un stéréoisomère bien défini** et,

– que le **produit final soit spécifique, sur le plan stéréochimique, du composé de départ**. Ce sera soit un stéréoisomère unique ou très majoritaire parmi les composés finaux, soit un mélange racémique défini parmi ceux, a priori, possibles.

Un des exemples les plus classiques concerne l'addition de brome sur les composés éthylèniques (schéma 4.17), et en particulier, sur les acides maléiques (isomère *Z*) et fumarique (isomère *E*). La réaction, dont le mécanisme n'est pas indiqué ici (voir § 9.1.2) conduit à un mélange racémique d'acide (*d,l*)-2,3-dibromosuccinique avec l'acide maléique, tandis qu'un composé méso, l'acide (*méso*)-2,3-dibromosuccinique résulte de cette addition sur l'acide fumarique.

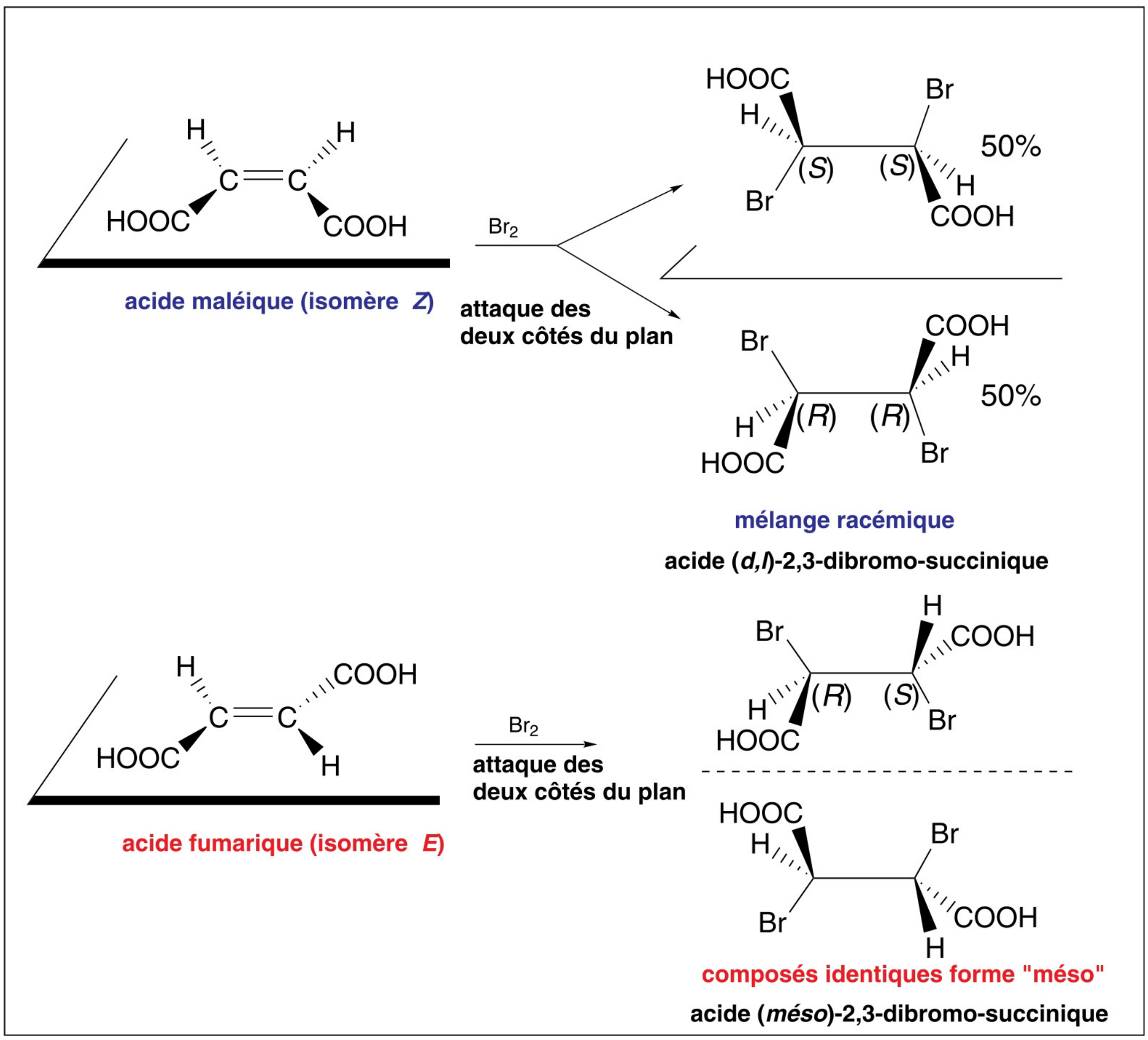


Schéma 4.17

Le mécanisme de la réaction de substitution nucléophile bimoléculaire S_N2 conduit à une inversion de configuration relative du composé de départ. L'action de l'azidure de sodium sur le (*S*)-2-bromo-butane conduit au (*R*)-2-azido-butane, et inversement, le (*R*)-2-bromo-butane est transformé par cette même réaction en (*S*)-2-azido-butane. Ces réactions sont donc stéréospécifiques. Chaque stéréoisomère du produit de départ conduit à un composé qui est, pour chacun d'eux, un stéréoisomère spécifique (schéma 4.18).

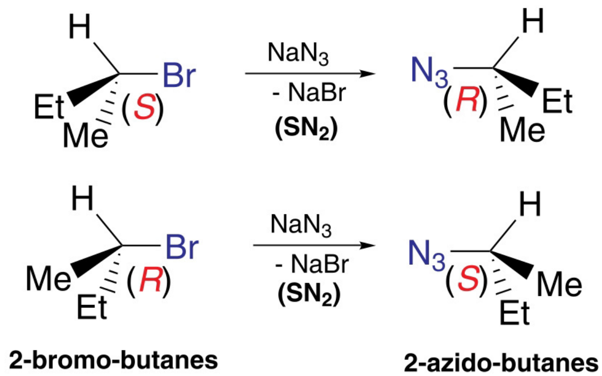


Schéma 4.18

4.7 Stéréosélective (réaction -)

Une réaction est stéréosélective si on observe une sélectivité sur la nature stéréochimique des composés formés**. Le composé de départ n'est pas nécessairement un stéréoisomère,** par contre les produits formés sont des stéréoisomères dont la nature est spécifiqure de cette réaction.

Une réaction qui ne fournit qu'un seul stéréoisomère ou l'un de ceux possibles, majoritairement, est stéréosélective. Si une réaction ne fournit qu'une partie des stéréoisomères théoriquement possibles, uniquement ou majoritairement, elle est stéréosélective.

La prééminence d'un stéréoisomère par rapport à un autre possible est souvent liée à sa plus grande vitesse de formation ou à l'approche spatiale favorisée d'un réactif vis-à-vis du groupe fonctionnel attaqué.

Toute réaction stéréospécifique est stéréosélective mais l'inverse n'est pas obligatoire. Par exemple, l'addition de brome au méthylacétylène est stéréosélective (schéma 4.19) car elle conduit de manière préférentielle au *trans*-1,2-dibromopropène et non au *cis*-1,2-dibromopropène (composé dont la formation est a priori possible théoriquement). Elle n'est pas stéréospécifique puisque ce résultat ne dépend pas de la nature d'un stéréoisomère de départ.

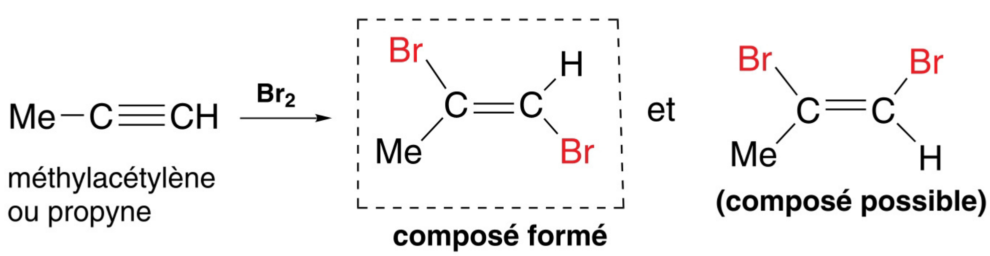


Schéma 4.19

4.8 Énantiosélective (réaction -)

Lorsqu'un composé achiral est transformé par une réaction en seulement un des deux énantiomères attendus, la réaction est énantiosélective et est le résultat **d'une induction asymétrique**. On peut définir l'induction asymétrique comme un moyen de contrôle de la stéréosélectivité d'une réaction. Elle résulte, dans la plupart des cas, de la présence dans le milieu réactionnel d'un catalyseur optiquement actif qui, par la gêne stérique qu'il crée par son interaction avec l'un des réactifs, empêche ou diminue la formation de l'un des énantiomères normalement possibles. Par exemple, les alcènes monosubstitués sont dihydroxylés par action du tétroxyde d'osmium en composés glycoliques racémiques (addition *cis*). En présence de catalyseur basique, chiral, comme l'acétate de dihydroquinine qui est un ligand du tétroxyde d'osmium, la réaction est orientée vers la formation d'un seul énantiomère, selon les conditions de la réaction (schéma 4.20).

Un ligand est un composé organique capable de se fixer sur un composé métallique par divers types de liaisons (coordinence, ioniques) à ce métal.

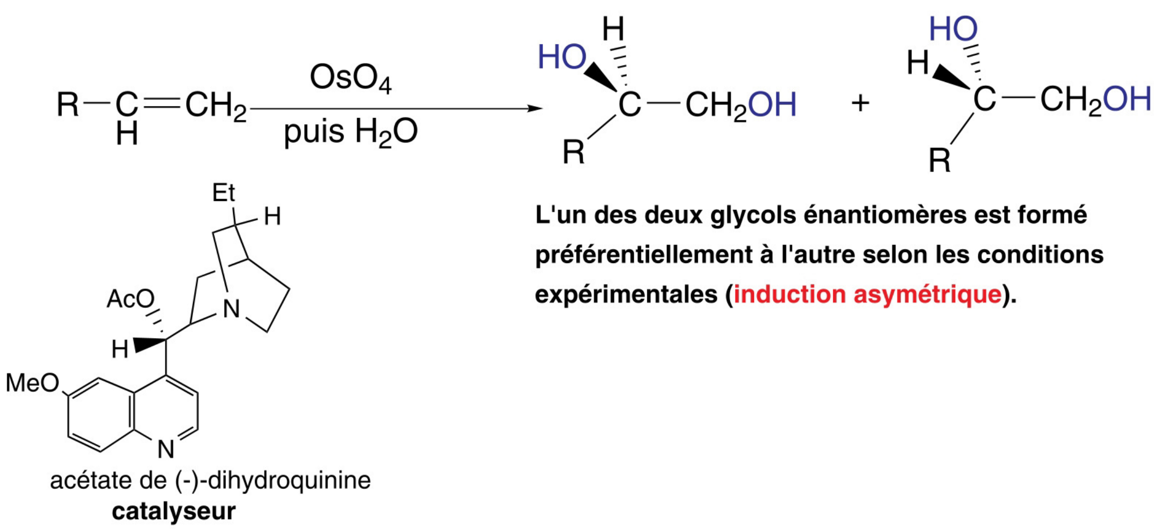


Schéma 4.20

Certaines inductions asymétriques sont intramoléculaires. Un groupe chiral appelé « **copule chirale** » est lié au réactant ce qui apporte une gêne stérique durant la réaction et favorise la formation d'un ou plusieurs centres chiraux de configuration(s) donnée(s) (schéma 4.21). La copule chirale est ensuite extraite du diastéréoisomère par une nouvelle réaction qui n'altère pas le ou les nouveau(x) centre(s) chiral(aux) ce qui permet d'obtenir finalement le produit souhaité de configuration définie. Un exemple est donné avec la copule chirale appelée 10,2-bornane sultame.

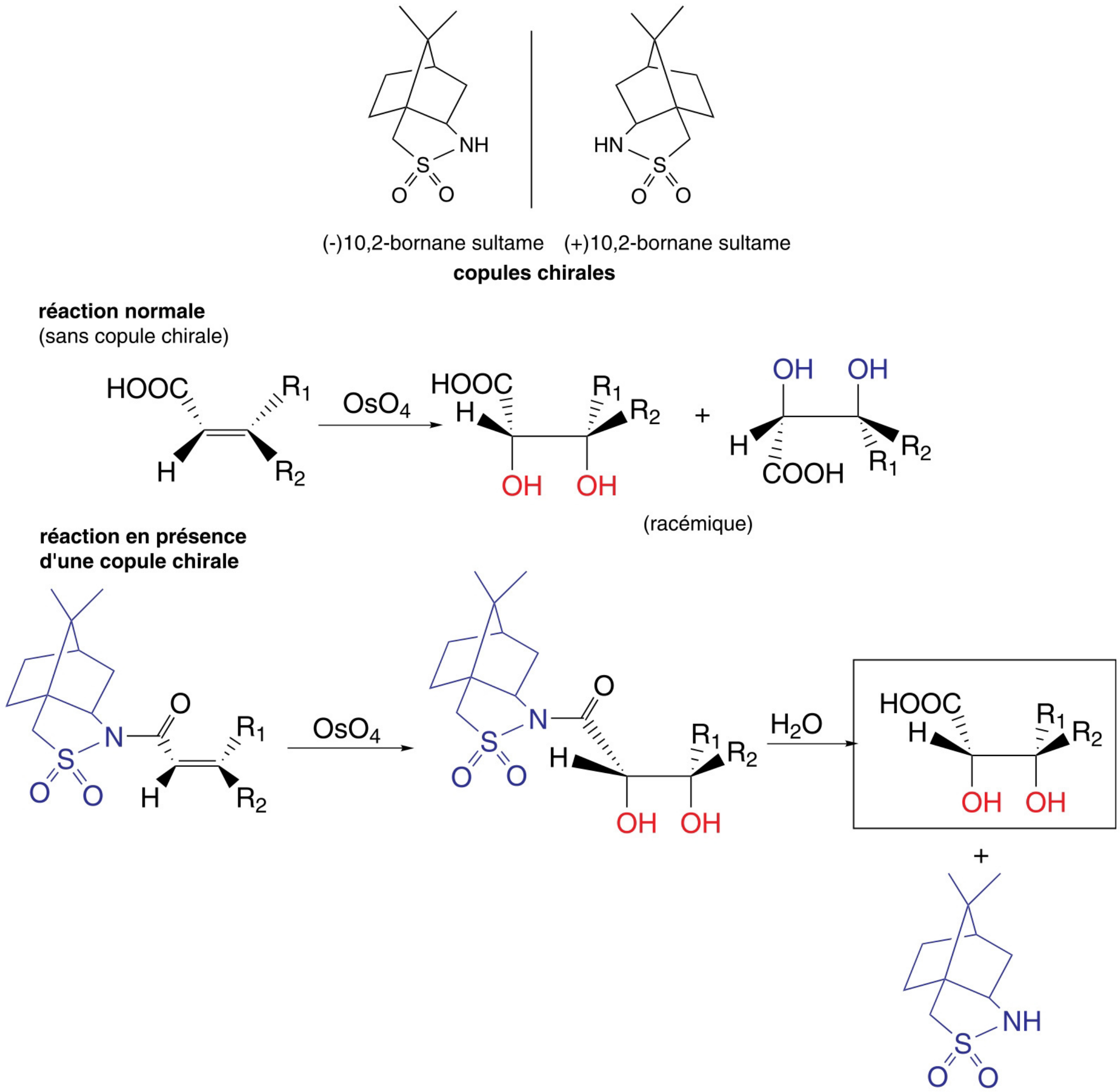


Schéma 4.21

De nombreuses réactions enzymatiques sont énantiosélectives. La réduction d'une cétone dissymétrique en un alcool secondaire chiral, par la levure de boulanger, riche en enzymes réductrices, en est un exemple, schéma 4.22.

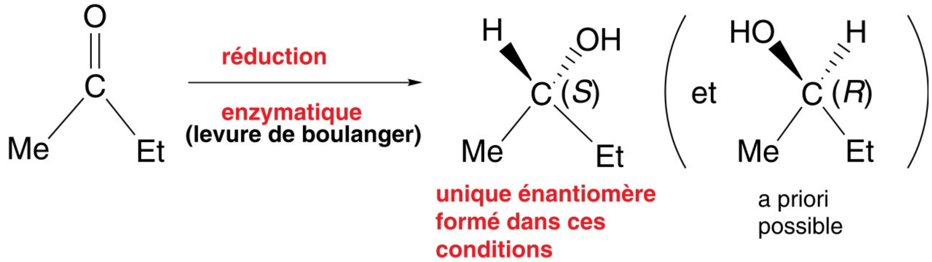


Schéma 4.22

4.9 Diastéréosélective (réaction -)

Lorsqu'un composé achiral conduit par une réaction à la formation de plusieurs centres chiraux, donc à divers diastéréoisomères possibles et que seuls, certains d'entre eux sont réellement obtenus, la réaction est diastéréosélective. (ex: tétrahydroxylation des diènes dans les conditions indiquées ci-dessus avec le tétroxyde d'osmium).

4.10 Régiosélectivité

Lorsque l'action d'un réactif peut a priori s'orienter sur plusieurs sites distincts d'une molécule, en fournissant plusieurs isomères structuraux différents, la réaction est dite **régiosélective si elle s'effectue <u>préférentiellement</u> sur l'un de ces sites en produisant <u>majoritairement</u> un seul de ces isomères structuraux**.

L'addition du bromure d'hydrogène sur un alcène dissymétrique en est un exemple classique. L'orientation de la réaction est le résultat de la formation privilégiée du carbocation (§ 6.11.3) le plus stable dans la première partie du mécanisme (voir aussi les réactions d'additions sur les alcènes, chapitre 9).

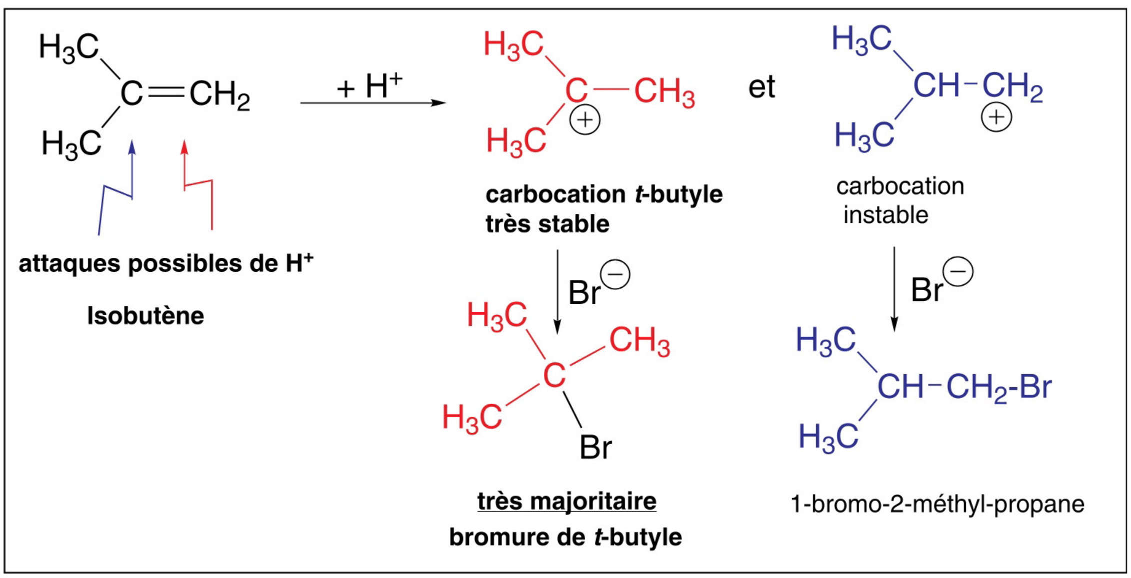


Schéma 4.23

Un autre exemple classique est la déshydrobromation du 2-bromo-2-méthylbutane en présence d'une base comme l'éthylate de sodium qui peut a priori conduire au 2-méthylbut-2-ène et au 2-méthylbut-1-ène (schéma 4.24). Le premier alcène est plus substitué par des groupes alkyles que le second, ce qui le rend thermodynamiquement plus stable en raison des possibilités nombreuses d'hyperconjugaisons (9, contre 5 pour le second alcène) et rend sa formation plus facile. C'est donc lui qui est le produit majoritaire de cette réaction. L'attaque de la base est régiosélective. Cette réaction d'élimination E_2 (§ 11.2) suit la **règle de *Saytzev*** qui définit l'alcène majoritaire dans ce type de réaction comme celui qui est le plus substitué (par des groupes alkyles).

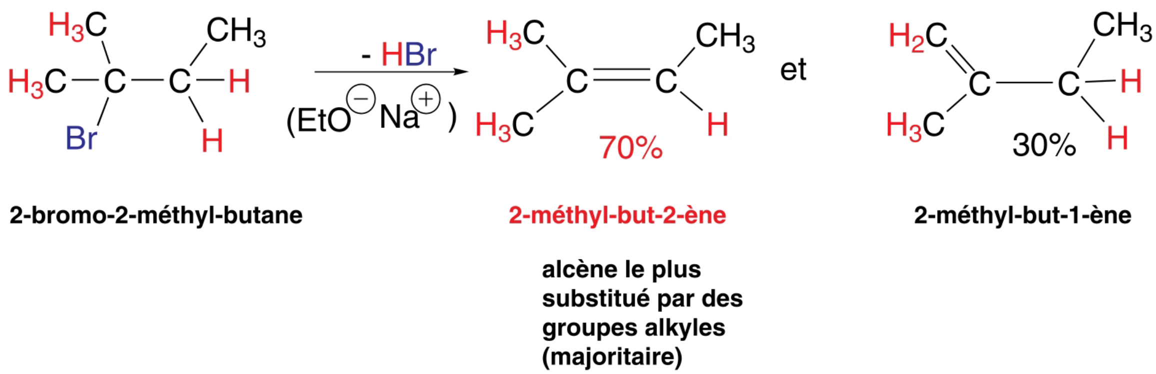


Schéma 4.24

4.11 Régiospécificité

Ce terme est souvent considéré comme synonyme de régiosélectivité bien qu'il existe une différence.

Une réaction est régiospécifique si elle peut a priori former plusieurs isomères structuraux par des attaques possibles en plusieurs sites, mais ne fournit réellement et uniquement **qu'un seul** de ces isomères **par une attaque spécifique d'un seul site**.

4.12 Substituants « *exo* » ou « *endo* » (systèmes bicycliques)

Les systèmes bicycliques résultant, par exemple, de réactions de ***Diels-Alder*** (§ 9.10) peuvent être substitués par des groupes qui peuvent prendre deux configurations (schéma 4.25). Pour les distinguer, on utilise les termes « ***exo*** » ou « ***endo*** ». Par exemple, la cycloaddition du *cis*-but-2-ènedioate de diméthyle ou éthylène dicarboxylate de méthyle avec le cyclopentadiène conduit à un **adduit** (système bicyclique) « ***exo*** » et un **adduit** « ***endo*** ». Dans **l'adduit « *exo* »**, les substituants COOMe occupent les positions les plus proches du « pont » le plus petit, ou en « *cis* » par rapport aux liaisons qui forment ce pont. Inversement, dans **l'adduit « *endo* »,** les substituants COOMe occupent les positions les plus éloignées du pont le plus petit, ou en « *trans* » par rapport aux liaisons qui forment ce pont. Dans cette réaction, c'est **l'adduit « *endo* »** qui est formé de préférence à **l'adduit « *exo* »**. Cette constatation a pris le nom de « **règle *endo*** ». Ceci résulte, d'une part, d'une moindre gêne stérique dans le cas du **l'adduit « *endo* »**, et d'autre part, d'un effet électronique, un recouvrement orbitalaire entre groupes COOMe et le système diènique au moment de la réaction de cycloaddition.

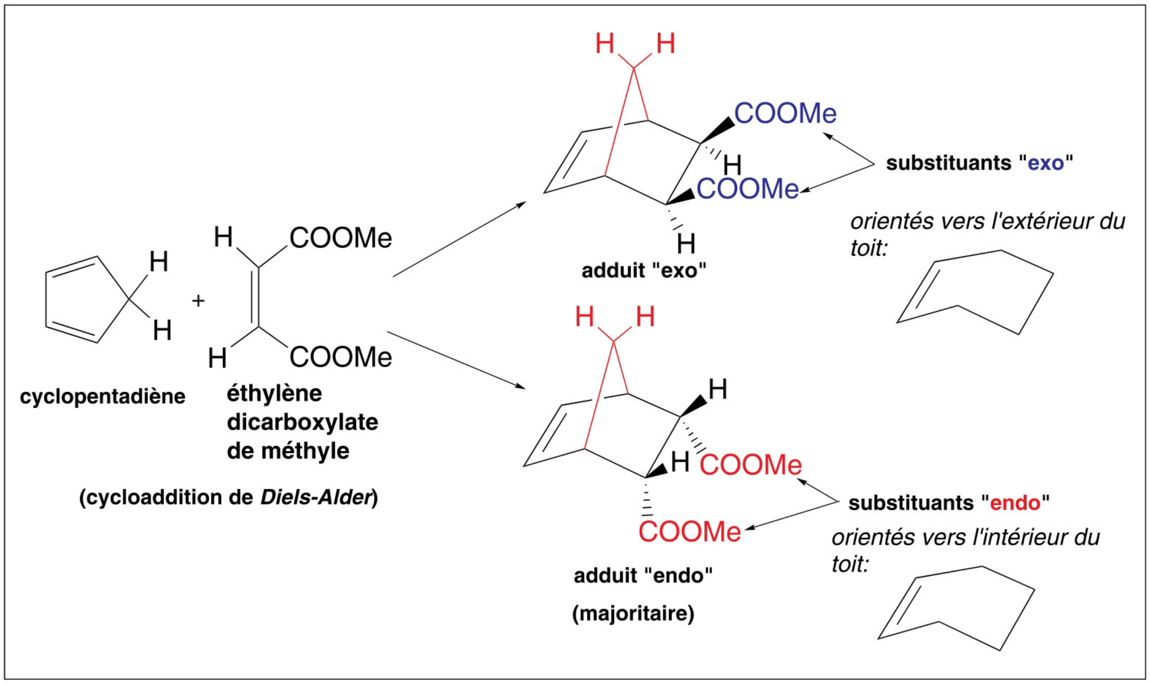


Schéma 4.25

Le bornéol et l'isobornéol, terpènes naturels (composés présents dans les huiles dites essentielles présentes dans certaines plantes comme le citron, la lavande, le géranium...), se distinguent aussi par la position d'un groupe OH. Le groupe OH est en position « ***endo*** » pour le bornéol, et « ***exo*** » dans l'isobornéol (figure 4.69).

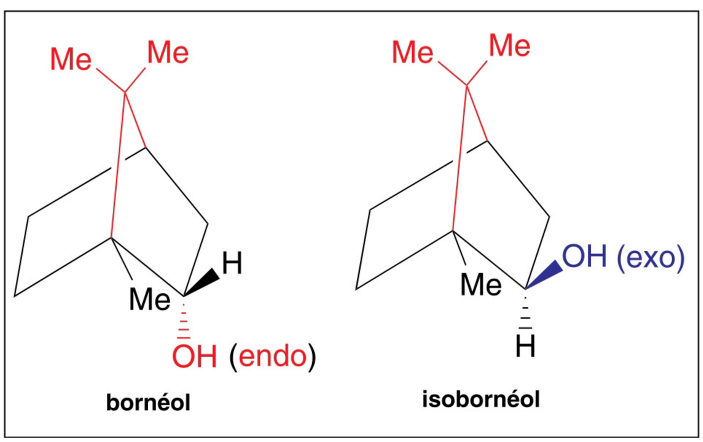


Figure 4.69

Si, plusieurs « ponts » existent, le « pont » qui doit être considéré comme prioritaire pour désigner ensuite les groupes en position « ***endo*** » ou « ***exo*** » est défini selon l'ordre de priorité suivant : 1) un pont portant des hétéroéléments comme O, S, N ..., 2) le pont le plus petit, 3) le pont n'ayant pas de double ou triple liaison (donc saturé), 4) le pont ayant le minimum de substituant(s), 5) le pont ayant les substituants dont les priorités sont les plus faibles (selon la méthode utilisée pour définir E et Z pour un alcène).

Lorsque les ponts sont de grandeurs différentes et ne comportent ni hétéroatomes, ni substituants autres que ceux du pont le plus petit, on peut généraliser les positions « ***exo*** » et « ***endo*** » selon la figure 4.70.

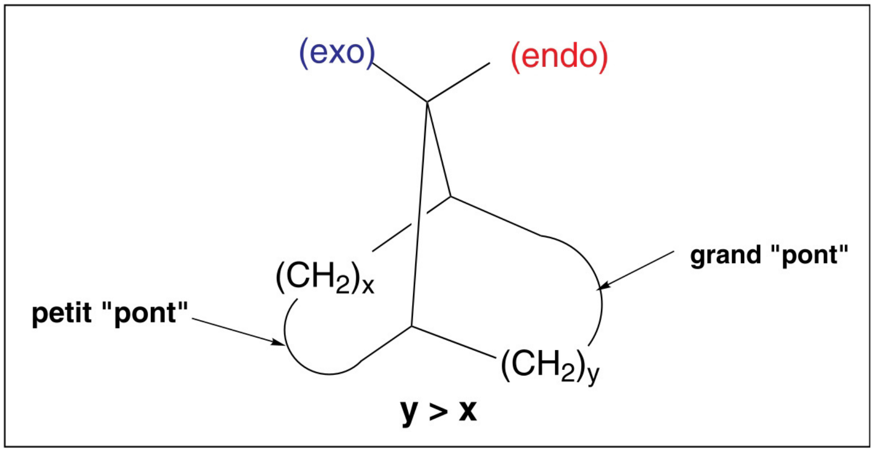


Figure 4.70

Certains composés possèdent deux « ponts » d'égale importance, mais qui se différencient par la présence sur l'un d'eux d'une fonction (cétonique par exemple), et un autre pont substitué par un groupement (figure 4.71). Selon l'éloignement de ce groupement par rapport à cette fonction, le substituant est dit « ***endo*** » (proche) ou « ***exo*** » (éloigné) comme dans l'exemple présenté ci-dessous.

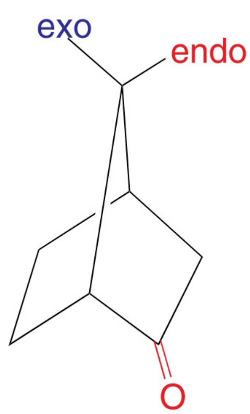


Figure 4.71

Chapitre 5

Polarisation des liaisons

Sommaire :

5.1 La liaison polarisée

Lorsque les deux éléments qui constituent la liaison portent chacun une **charge partielle** de signes opposés (inférieure en valeur absolue à celle d'un électron), la liaison est dite polarisée et possède un moment dipolaire. **La polarisation permanente** d'une liaison (au repos, sans effet extérieur) résulte de la dissymétrie électronique des atomes qui la constituent et de son environnement moléculaire.

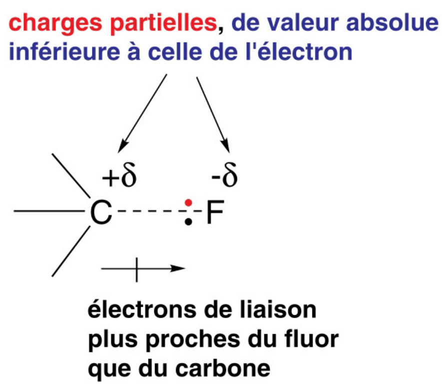


Figure 5.1

Par exemple (figure 5.1), la liaison C-F est toujours polarisée, le fluor porte une charge partielle négative et le carbone une charge positive, de même valeur absolue.

Par contre, la **polarisation induite** résulte d'effets extérieurs à la molécule. Par exemple, la liaison qui unit deux atomes de brome est *a priori* non polarisée puisque les deux atomes qui la constituent sont identiques, et par conséquent les électrons de liaison sont situés au centre de la liaison. Lorsqu'une charge s'approche de la molécule de brome (figure 5.2), et selon qu'elle est positive ou négative, les électrons de liaison sont alors attirés ou repoussés vers l'un ou l'autre des atomes de brome, ce qui crée un **dipole**, avec **un moment dipolaire induit**.

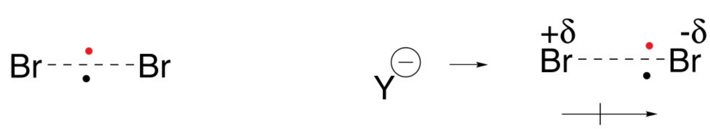


Figure 5.2

Ce mouvement électronique qui résulte de l'approche d'une charge peut affecter aussi des liaisons en chimie organique soit en augmentant, soit en diminuant le moment dipolaire permanent (effet de champ § 5.5.8).

5.2 Moment dipolaire permanent d'une liaison

Il est possible de calculer le moment dipolaire permanent **μ** (en Debye) d'une liaison considérée comme indépendante des autres liaisons d'une molécule. Elle est le produit de la valeur absolue de la charge **q** (en rapport avec celle de l'électron = $4{,}8 \times 10^{-10}$ unités

électrostatiques, ues) portée par chacun des éléments qui forment la liaison, multipliée par la longueur de cette liaison **l** (en Å = 10^{-8} cm) :

$$\boldsymbol{\mu} = \mathbf{q} \times \mathbf{l}$$

Quelques valeurs peuvent être données : C-H (0,4 D), C-F (1,41 D), C-Cl (1,46 D) C-N (0,22D), C-O (0,74D) (D = Debye). Cette valeur est très dépendante de la différence d'électronégativité (§ 5.4) des éléments qui forment cette liaison (une autre unité est aussi utilisée : le Coulomb.mètre, C.m, 1Debye = 0,33 × 10^{-29} C.m).

5.3 Moment dipolaire permanent d'une molécule

La valeur du moment dipolaire permanent d'une molécule est obtenue par l'addition vectorielle des moments dipolaires permanents **μ** des différentes liaisons qui la constituent. Ce calcul théorique est rarement en accord avec la valeur expérimentale, bien qu'elle s'en approche, car divers paramètres physico-chimiques de la molécule ne sont pas pris en compte dans ce calcul. La valeur du moment dipolaire permanent **μ** est accompagnée d'une flèche barrée qui permet de connaître les positions relatives des charges positive et négative : la flèche est dirigée vers la charge négative (dans le méthanol, figure 5.3, c'est l'oxygène qui la porte).

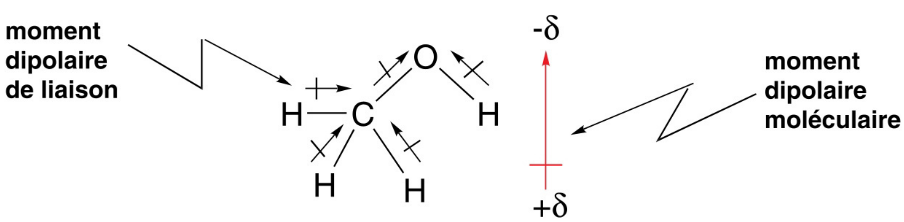


Figure 5.3

Certaines molécules symétriques ont un moment dipolaire nul bien que les dipoles permanents des liaisons qui les constituent aient des valeurs définies : ils s'annulent dans l'addition vectorielle. C'est le cas du tétrachlorure de carbone, du méthane, des *trans*-dihalogénoéthylènes, du benzène, et de ses dérivés disubstitués en position *para* par le même atome ou groupe.

Comme la plupart des composés de la chimie organique, le toluène et la pyrrolidine (un hétérocycle), composés non symétriques, ont un moment dipolaire permanent (figure 5.4).

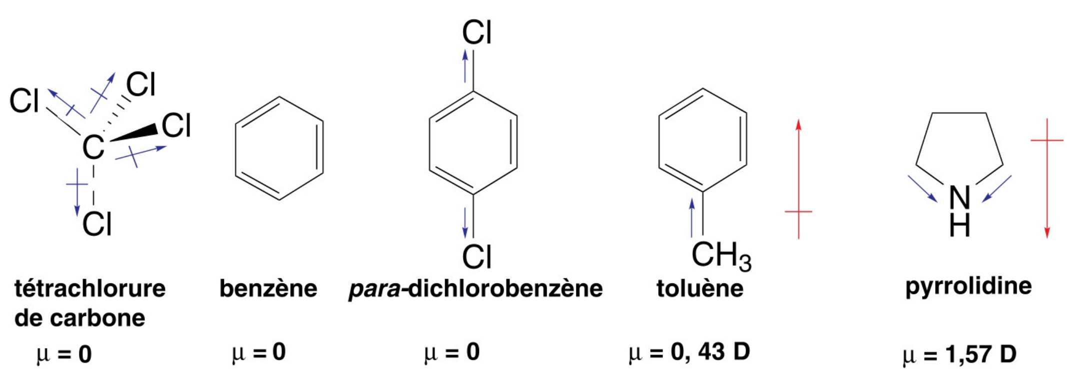


Figure 5.4

5.4 Électronégativité des éléments

Le recouvrement de deux orbitales appartenant chacune à deux éléments différents conduit à une liaison qui correspond à une orbitale moléculaire. Les électrons qui appartiennent à cette orbitale sont soumis à l'attraction qu'exercent ces deux éléments. Si ces deux éléments sont identiques, et par ailleurs substitués par les mêmes groupements (molécules symétriques) comme les carbones centraux du 2,3-diméthylbutane, les électrons de liaison sont théoriquement au centre de la liaison, dans la mesure où **la molécule est considérée hors de son environnement chimique** (autres molécules de même nature, solvant…) **et physique** (charges portées par d'autres molécules, par exemple), lesquels peuvent avoir une influence importante et repousser vers l'un des éléments le doublet de liaison.

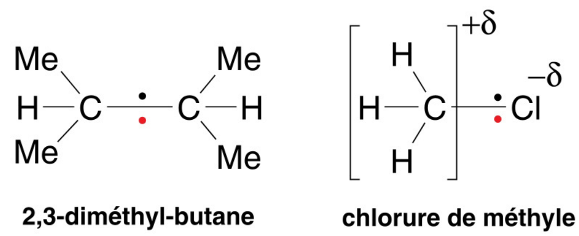


Figure 5.5

Par contre, dans le chlorure de méthyle (figure 5.5), le doublet d'électrons qui forme la liaison entre le carbone et le chlore est soumis à des attractions différentes de ces atomes qui résultent de leurs configurations électroniques. Ce doublet est situé plus près du chlore que du carbone ce qui a pour conséquence d'une part, la présence **d'une charge négative partielle** inférieure en valeur absolue à celle d'un électron sur l'atome de chlore, et, d'autre part, en raison de la neutralité électrique de la liaison, une charge de même valeur absolue mais positive sur l'atome de carbone, ou plus exactement, sur le groupe méthyle.

L'aptitude d'un élément à attirer vers lui les électrons de liaison est appelée électronégativité.

Cette propriété a d'abord été étudiée par ***Mulliken*** qui l'a définie comme la moyenne de l'affinité électronique de l'atome (qui mesure sa propension à gagner un électron) et du premier potentiel d'ionisation (qui correspond à l'aptitude avec laquelle le même atome, isolé, peut perdre un électron à l'état gazeux).

Pauling (prix Nobel 1954) a proposé une **échelle d'électronégativité** (tableau 5.1) pour un certain nombre d'éléments, laquelle a été ensuite revue et augmentée par ***Sanderson*** (1983) (l'indice « 4 » a été attribué de manière arbitraire au fluor). Ces échelles permettent de prévoir vers quel élément **A** ou **B**, les électrons de la liaison **A-B** vont être attirés, dans la mesure où c'est l'élément **à plus forte électronégativité qui les attirera le plus**. Considérons que c'est **B**. Il a un indice d'électronégativité supérieur à celui de **A**. Dans ce cas, **B** portera une charge partielle négative -δ, et **A** une charge partielle égale en valeur absolue à celle de **B**, mais positive, +δ, avec création **d'un dipôle**.

En regardant le tableau 5.1, on voit que tous les éléments situés à gauche du carbone dans les échelles de *Pauling* ou d'*Anderson* sont plus électronégatifs que celui-ci et apporteront dans leurs liaisons à cet élément une charge partielle positive. Inversement, ceux situés à sa droite, moins électronégatifs, parfois dits électropositifs par rapport au carbone, lui apporteront une charge partielle négative.



	Eléments														
Echelles	**F**	**O**	**Cl**	**N**	**Br**	**S**	**I**	**C**	**H**	**P**	**B**	**Si**	**Mg**	**Na**	**Cs**
Pauling	4,0	3,5	3,0	3,0	2,8	2,5	2,5	2,5	2,1	2,1	2,0	1,8	1,2	0,9	0,7
Sanderson	4,0	3,65	3,47	3,19	3,22	2,96	2,78	2,74	2,6	2,5	2,27	2,14	1,32	0,83	0,22

électronégativité décroissante →

Tableau 5.1

On peut remarquer que les éléments les plus électronégatifs sont situés dans la partie supérieure droite du tableau de *Mendéléiev*. Pour une famille d'éléments donnée, elle décroît du haut vers le bas du tableau (ex : F, Cl, Br, I). Elle décroît aussi dans une période donnée dans le sens des n^{os} atomiques décroissants (ex : ${}_9$F> ${}_8$O > ${}_7$N).

Par extension, on peut calculer l'électronégativité de groupes dérivés d'un élément (tableau 5.2).

groupes	CH_3	C_2H_5	CH_2Cl	$CHCl_2$	CCl_3	CN	NO_2
électronégativités	2,47	2,48	2,54	2,60	2,6 6	3,2	3,42

Tableau 5.2

Enfin, l'électronégativité du carbone varie selon son état d'hybridation. L'ordre dans lequel l'électronégativité décroit est le suivant : **carbone hybridé « sp »** > **carbone hybridé « sp^2 »** > **carbone hybridé « sp^3 »**.

Le groupe phényle entièrement constitué de carbones hybridés « sp^2 » a une électronégativité de 2,71 (figure 5.6).

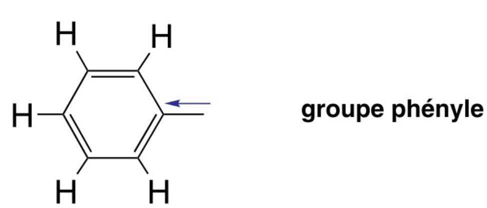


Figure 5.6

L'étude des spectres ^1H et ^{13}C RMN (résonance magnétique nucléaire) des composés organiques apporte des informations importantes sur l'électronégativité des groupes qui les constituent.

5.5 L'effet inducteur (ou inductif)

5.5.1 – Définition

Une molécule en chimie organique est constituée d'atomes liés entre eux par une ou plusieurs liaisons covalentes c'est-à-dire par un ou plusieurs doublets d'électrons.

Si un atome ou un groupement de cette molécule a un caractère électronégatif supérieur au carbone auquel il est lié (par exemple, un halogène, figure 5.7), il attire le doublet d'électrons de la liaison qui le retient à ce carbone, ce qui a pour conséquence la création d'une liaison polarisée, et par conséquent, d'une charge **partielle** positive $+\delta$ pour le carbone, et d'une charge partielle négative -δ pour lui. Ces charges répercutent cet effet sur les autres doublets de liaisons de la molécule avec de nouvelles polarisations. **C'est l'effet inducteur accepteur ou attracteur de l'atome ou groupe d'atomes, plus électronégatif que le carbone (effet électroattracteur noté $-I$).**

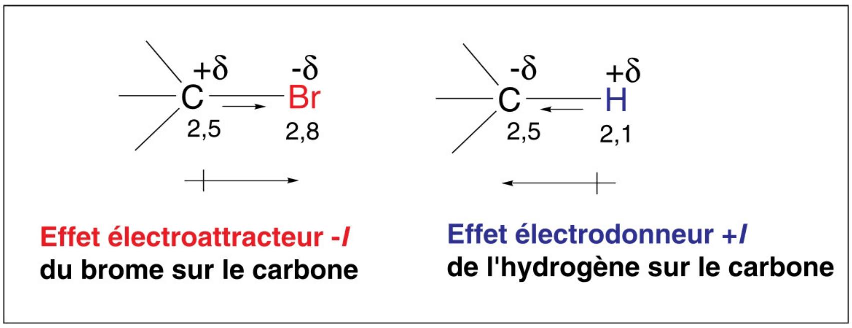


Figure 5.7

Inversement, les éléments qui ont un indice d'électronégativité inférieur à celui du carbone, et en particulier les métaux (Mg, Cu, mais pas Na ou K), exercent un **effet inducteur donneur** (**effet électrodonneur noté $+I$**) : le carbone prend alors une charge partielle négative -δ, et l'élément qui lui est lié prend une charge partielle positive $+\delta$.

Remarque : La liaison entre le carbone et le sodium ou le potassium est ionique (le carbone et le métal portent chacun, une charge entière respectivement négative et positive).
Le cas du lithium, autre métal alcalin, est plus complexe. Le type de liaison avec le carbone dépend alors du solvant. Le plus souvent, les deux types de liaisons coexistent avec des pourcentages variables. Toutefois, dans les solvants très polaires (§ 6.3), la liaison est plutôt ionique, et dans les solvants semi-polaires ou non polaires, la liaison est plutôt covalente.

Si on considère la molécule de chlorure de méthyle CH_3Cl, le chlore (indice d'électronégativité : 3) agit fortement sur le carbone (indice d'électronégativité : 2,5) auquel il est lié, mais les trois hydrogènes portés par ce carbone qui ont chacun un effet inducteur donneur $+I$ (indice d'électronégativité : 2,1), en affaiblissent la charge positive qui n'est donc pas égale en valeur absolue à celle du chlore. **En raison de la neutralité électrique de la molécule**, la valeur absolue de la charge partielle négative portée par le chlore est égale à celle, positive, des atomes C et H qui constituent le groupe méthyle (figure 5.8).

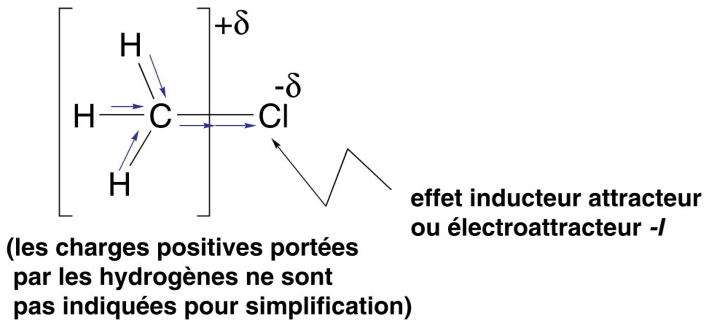


Figure 5.8

Il est important d'insister sur le caractère **partiel** des charges portées par les atomes formant un dipole résultant d'un effet inducteur et qui suppose **qu'aucun électron n'a été gagné ou perdu par ces deux atomes**. C'est l'une des grandes différences qui existent avec un autre phénomène de délocalisation des charges appelé mésomérie (§ 5.6).

Autre point important : la présence de nombreuses charges partielles ou négatives dans une molécule ne doit pas faire oublier que **la molécule est toujours électriquement neutre**, ce qui signifie que ces charges induites positives et négatives ont une valeur absolue égale, et que leur somme algébrique s'annulent. Cela n'empêche pas la présence dans la molécule de sites à forte densité électronique, et d'autres à faible densité électronique.

5.5.2 – Atomes ou groupes à effet inducteur électroattracteur –*I*

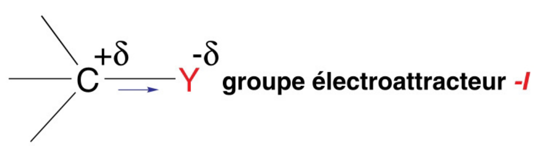


Figure 5.9

On distingue parmi les atomes et groupes à effet inducteur électroattracteur –*I* (figure 5.9) :

- **les halogènes**, ***-F, -Cl, -Br, -I***,
- **les groupes neutres constitués à partir d'un hétéroatome bi ou trivalent comme l'oxygène, le soufre ou l'azote** (figure 5.10),

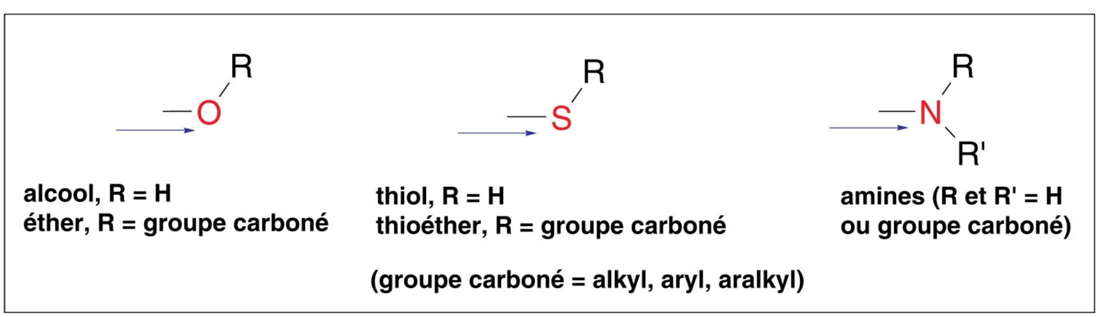


Figure 5.10

– **les groupes chargés positivement constitués à partir d'un hétéroatome bi ou trivalent (effet inducteur -*I* très fort)** (figure 5.11). Leur effet est particulièrement puissant.

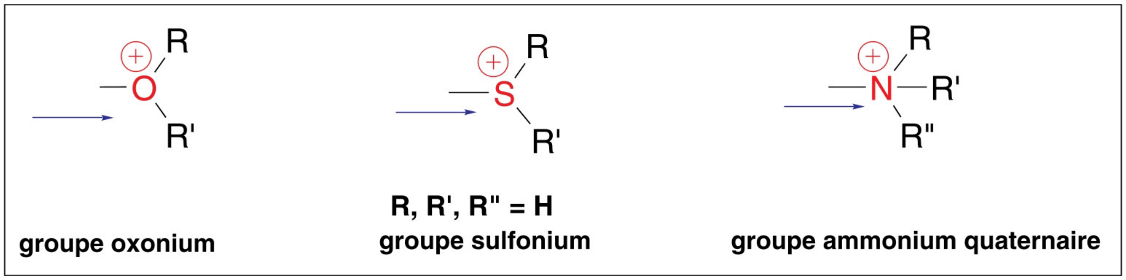


Figure 5.11

– **Les groupes constitués d'un carbone lié à un ou plusieurs hétéroatomes électronégatifs** (figure 5.12),

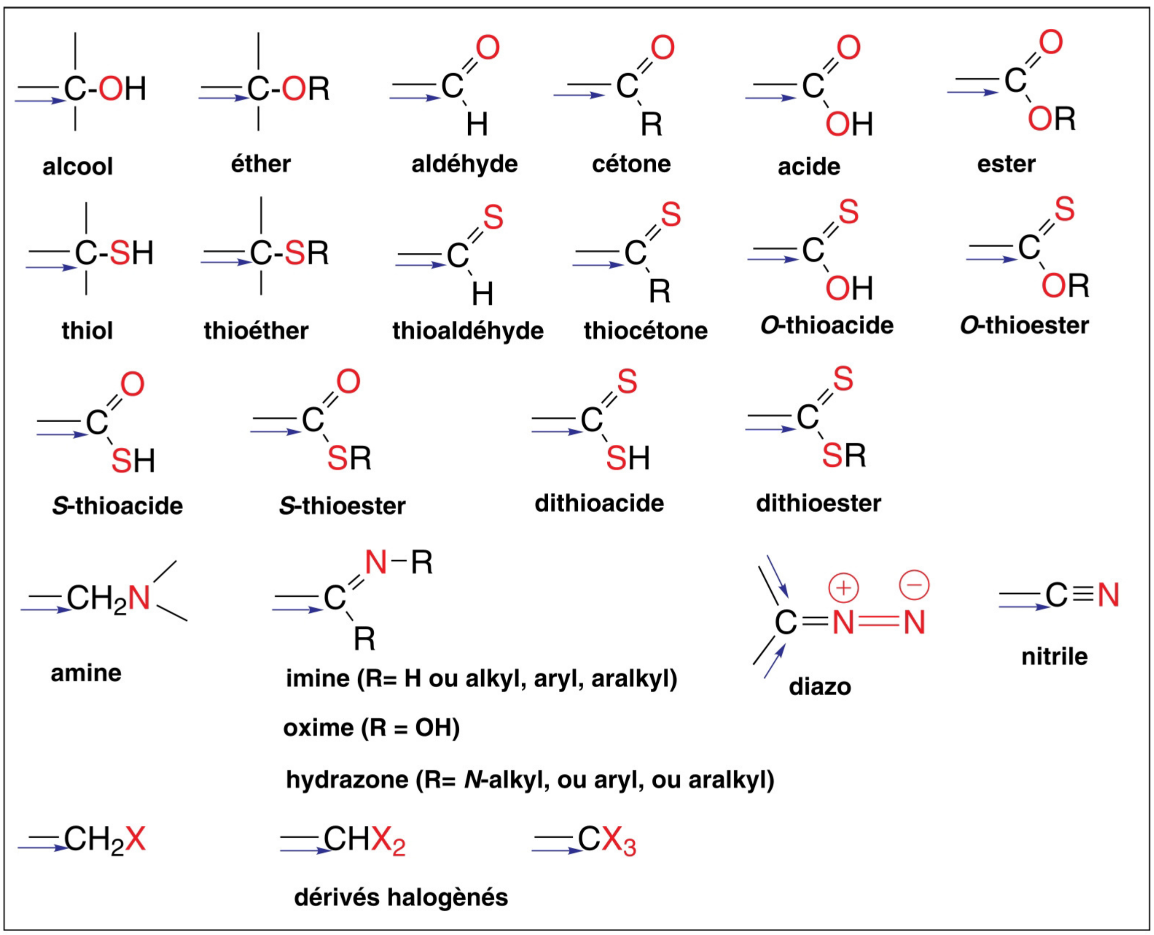


Figure 5.12

– **les groupes, chargés ou non, constitués de plusieurs hétéroatomes électronégatifs, (effet inducteur fort)** (figure 5.13),

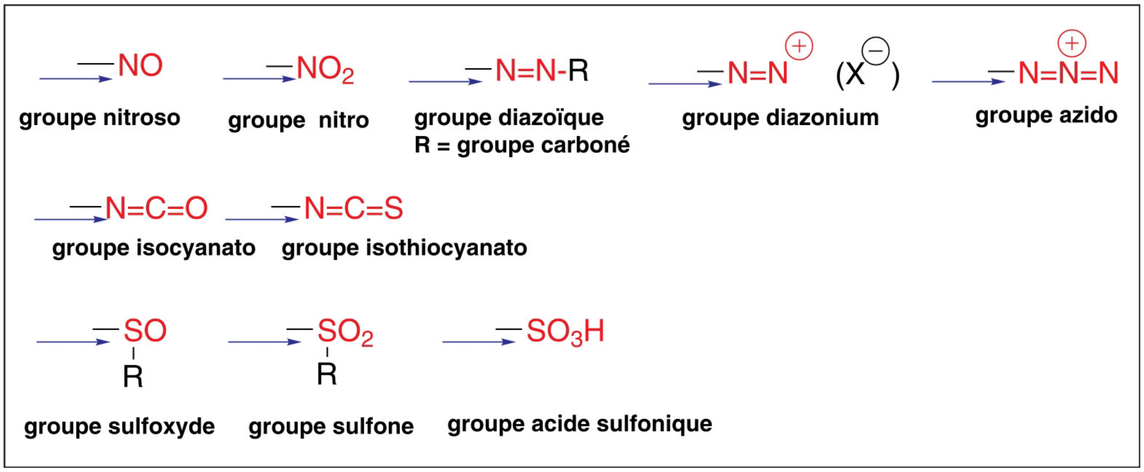


Figure 5.13

– **les groupes dérivés d'alcènes, d'alcynes, ou du benzène (et leurs dérivés polycycliques ou tout autre cycle aromatique (§ 5.6.9)) (figure 5.14),**

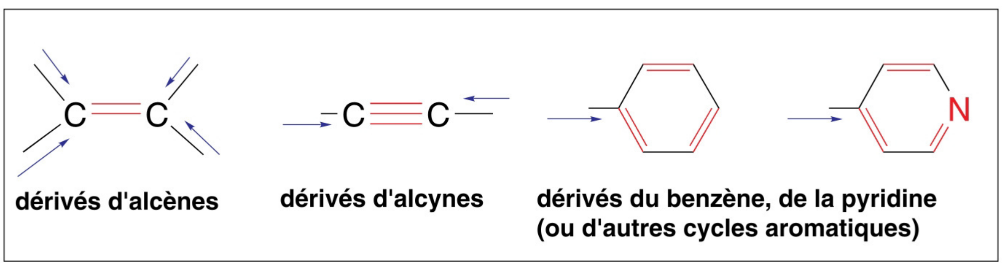


Figure 5.14

5.5.3 – Groupes à effet inducteur électrodonneur $+I$

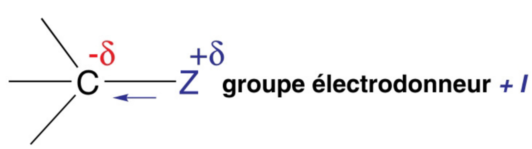


Figure 5.15

Les groupes à **effet inducteur électrodonneur** $+I$ (figure 5.15), sont en nombre moins important que ceux à effet inducteur électroattracteur - *I*. **Ce sont des groupes alkyles**. Leur propriété provient de la faible électronégativité des atomes d'hydrogène (indice d'électronégativité : 2,1) par rapport à celle du carbone (indice d'électronégativité : 2,5) qui rapproche les doublets de liaison C-H du carbone. Plus un groupe alkyle aura de

liaisons C-H sur un nombre restreint d'atomes de carbones, plus ce groupe aura un effet inducteur électrodonneur important. Ainsi, le **groupe *tertio*butyle (*t*-Bu)** exerce l'effet le plus fort par rapport aux groupes ***iso*propyle (*i*-Pr)** et **méthyle (Me)** (figure 5.16).

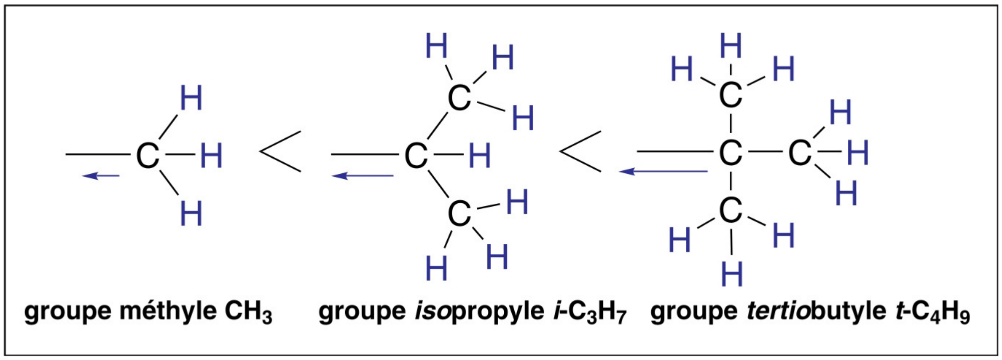


Figure 5.16

On peut y ajouter **les liaisons covalentes formées entre le carbone et quelques métaux** comme le lithium, le magnésium, le cobalt ou le cuivre (figure 5.17). Il faut rappeler (voir § 5.5.1) que les liaisons C-Li peuvent avoir, dans les solvants très polaires, un fort caractère ionique.

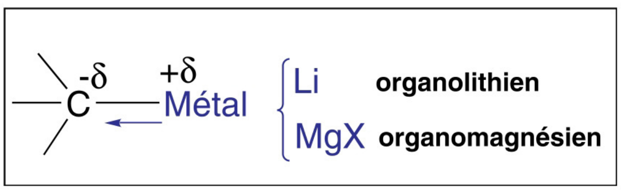


Figure 5.17

5.5.4 – Effet inducteur et influence sur les fonctions acides ou basiques

On peut démontrer facilement l'influence des groupes $-I$ ou $+I$ en étudiant les pK_a d'acides substitués par un groupe de cette nature. La valeur du pK_a définit la force de l'acide (schéma 5.1) : plus le pK_a est faible, plus l'acide est fort, ce qui correspond à une polarisation élevée de la liaison OH avec libération facilitée en milieu aqueux d'un ion hydroxonium, H_3O^+, à côté de l'anion carboxylate, $RCOO^-$, pour un acide organique, RCOOH.

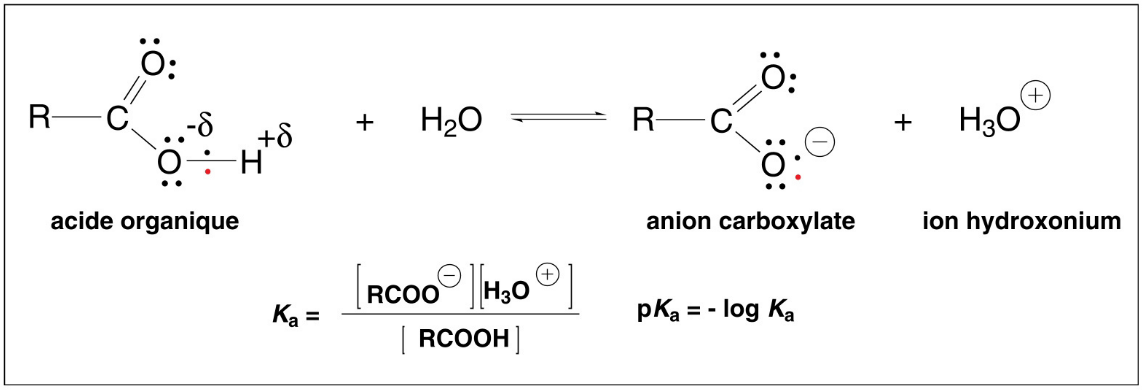


Schéma 5.1

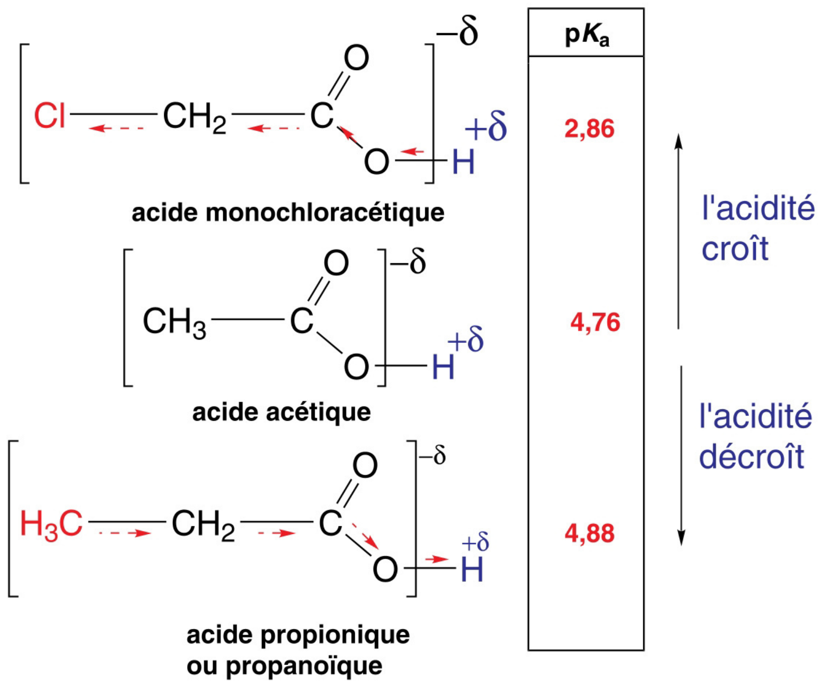


Tableau 5.3

Si l'on compare les pK_a de l'acide acétique, de l'acide chloracétique et de l'acide propionique (tableau 5.3), on remarque que **le chlore, élément à effet $-I$ augmente l'acidité** dans la mesure où il augmente la polarisation de la liaison O-H de la fonction acide (le doublet de liaison se rapproche un peu plus de l'oxygène et s'éloigne de l'hydrogène), tandis que **le groupe méthyle, à effet $+I$ tend à éloigner le doublet de liaison de l'oxygène et à rendre la liaison OH moins polarisée, donc à diminuer l'acidité**.

Inversement, les effets inducteurs d'atomes ou de groupes peuvent être quantifiés par l'étude des pK_a des acides qu'ils substituent (tableau 5.4).

Parmi les quatre acides monohalogénés dérivés de l'acide acétique, et en fonction de leurs pK_a, on observe le classement suivant des effets inducteurs – I :

F > **Cl** = **Br** > **I**, en rapport avec les indices d'électronégativités de ces atomes fournis dans le tableau 5.1.

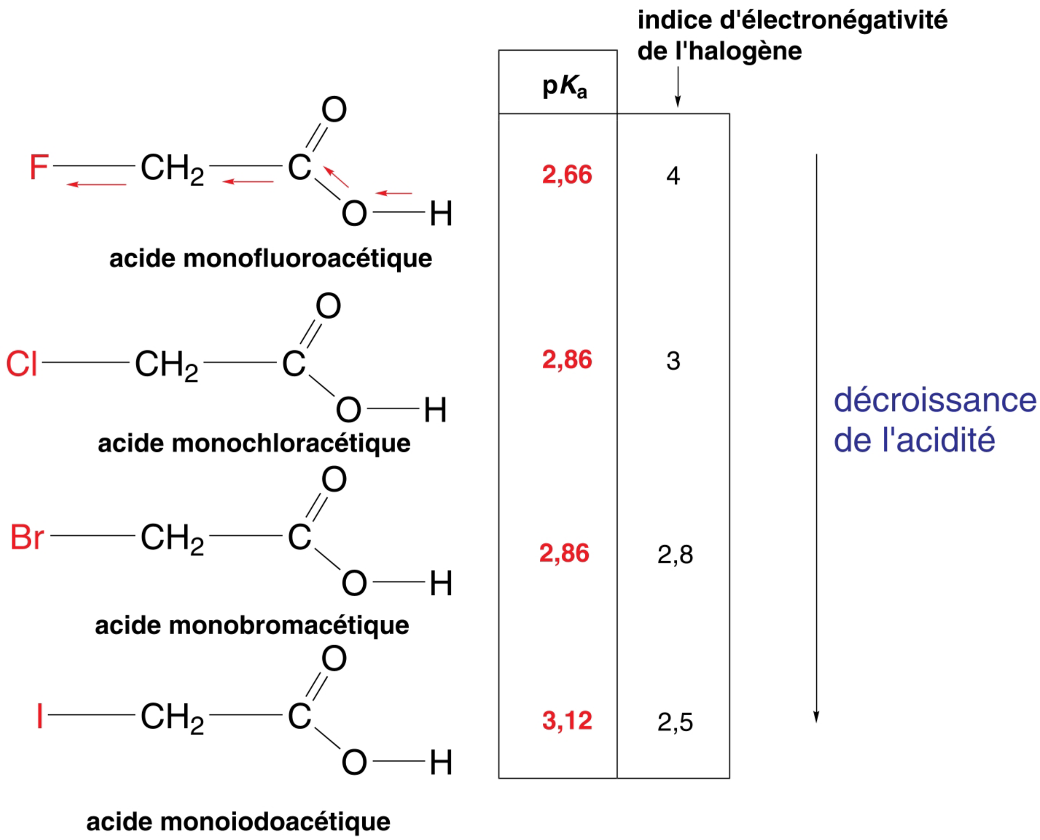


Tableau 5.4

Inversement les groupes électrodonneurs +*I* augmentent la basicité d'un composé basique comme une amine. Par exemple, l'ammoniac NH_3 a un pK_a de 9,27 et la méthylamine CH_3-NH_2 un pK_a de 10,62, donc plus basique.

5.5.5 – Transmission de l'effet inducteur à travers une chaine carbonée

5.5.5a – À travers les liaisons σ

Généralement, l'effet inducteur exercé par un groupement –*I* ou +*I* sur une chaîne constituée uniquement de liaisons σ, comme dans les alcanes linéaires, se transmet en diminuant progressivement pour **s'annuler généralement à une distance de trois carbones**.

Cette propriété peut facilement être démontrée si l'on observe la variation de l'acidité d'une série d'acides monochlorés dérivés de l'acide butyrique (ou butanoïque) dans lesquels l'atome de chlore (effet électroattracteur –*I*) est éloigné progressivement de la fonction acide COOH, par un, puis par plusieurs groupes méthylènes CH_2 (tableau 5.5).

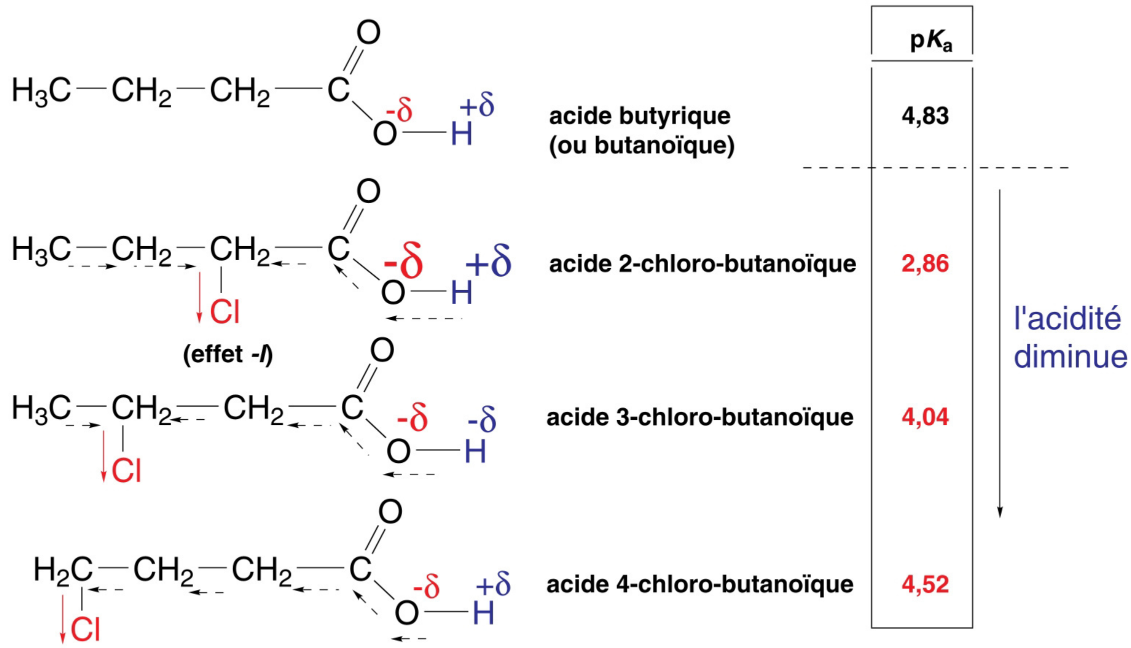


Tableau 5.5

On remarque que la présence de cet atome de chlore en position α conduit à un acide (acide 2-chloro-butanoïque) dont le pK_a de 2,86 diffère de deux unités par rapport à celui de l'acide butanoïque, avec une nette augmentation du caractère acide. L'influence de l'atome de chlore en position β (acide 3-chloro-butanoïque) puis γ (acide 4-chloro-butanoïque) diminue jusqu'à devenir très faible comme l'indiquent les pK_a correspondants.

5.5.5b – À travers les liaisons π

Les électrons qui constituent les liaisons π ont la particularité d'être « plus mobiles » que les électrons des liaisons σ. La conséquence de cette propriété est la transmission quasi-intégrale de l'effet excercé par un groupe inducteur lié à un carbone d'une double liaison, vers l'autre carbone de celle-ci.

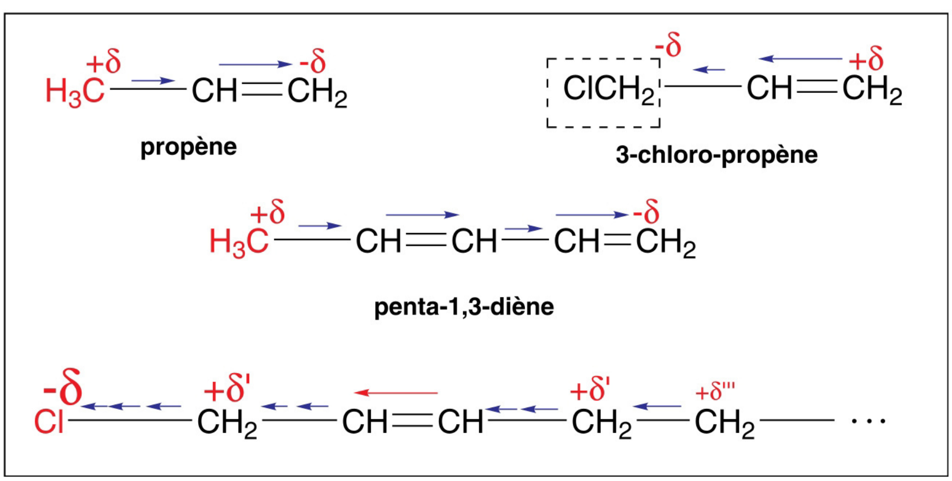


Figure 5.18

Ainsi, dans le propène, l'effet $+I$ du groupe méthyle est transmis intégralement au carbone « sp^2 » non substitué : c'est lui qui porte la charge partielle et non le carbone hybridé « sp^2 » directement lié au groupe inducteur (figure 5.18). Si plusieurs doubles liaisons se succèdent, séparées par des liaisons σ (ce qu'on nomme **doubles liaisons conjuguées**), comme dans le penta-1,3-diène, l'effet inducteur est transmis intégralement jusqu'au dernier carbone hybridé « sp^2 » de cette chaîne.

Si une double liaison (groupe vinyle) est isolée dans une chaine carbonée constituée de liaisons σ, l'effet inducteur est totalement transmis à travers elle.

Cette transmission particulière de l'effet inducteur est à l'origine du **principe de vinylogie** : la réactivité d'un groupe fonctionnel de deux composés qui ne diffèrent dans leurs chaînes carbonées linéaires que par la présence d'une ou plusieurs double(s) liaison(s) est peu différente. L'acide acétique a un pK_a de 4,76, et l'acide crotonique, **composé vinylogue** de l'acide acétique, car il diffère de celui-ci par l'inclusion d'une double liaison, un pK_a de 4,69, donc d'acidité proche (figure 5.19).

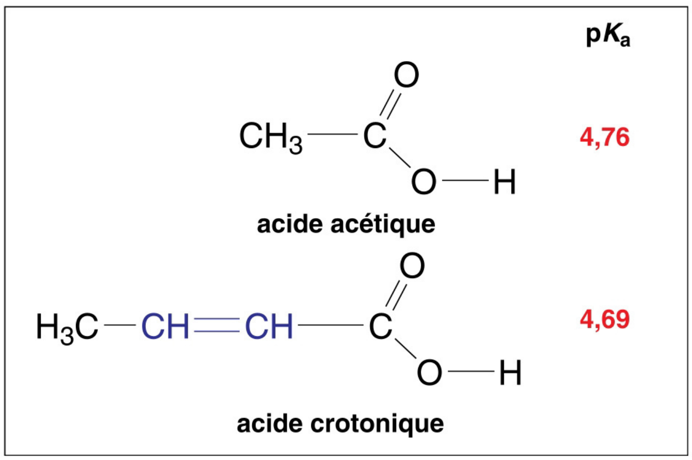


Figure 5.19

Bien entendu, cela **s'applique aussi aux triples liaisons**.

5.5.6 – Additivité des effets inducteurs – *I* et + *I*

Les effets inducteurs s'additionnent comme le montrent les exemples suivants (tableau 5.6) :

– la croissance de l'acidité pour les acides mono-, di-, et trichloracétiques (additivité d'effets $-I$) ou sa décroissance, pour les acides acétique, *iso*butyrique (ou 2-méthylpropionique) et triméthylacétique (additivité d'effets $+I$).

	pK_a	
CH_2Cl-COOH	2,86	croissance de l'acidité ↓
$CHCl_2$-COOH	1,29	
CCl_3-COOH	0,65	
$(CH_3)_2$-CH-COOH	4,86	décroissance de l'acidité ↓
$(CH_3)_3$C-COOH	5,05	

Tableau 5.6

– l'augmentation de la basicité par l'effet inducteur $+I$ du groupe méthyle, pour la série : ammoniac, méthylamine, diméthylamine, caractérisée par une densité électronique accrue autour de l'azote dont le doublet libre est capable de retenir un proton (tableau 5.7), d'où son caractère basique. La triméthylamine qui devrait être plus basique que la diméthylamine a un pK_a de 9,80. C'est une « anomalie » qui s'explique par la gêne stérique autour de l'azote provoquée par les trois groupes méthyles et qui rend difficile l'approche du proton.

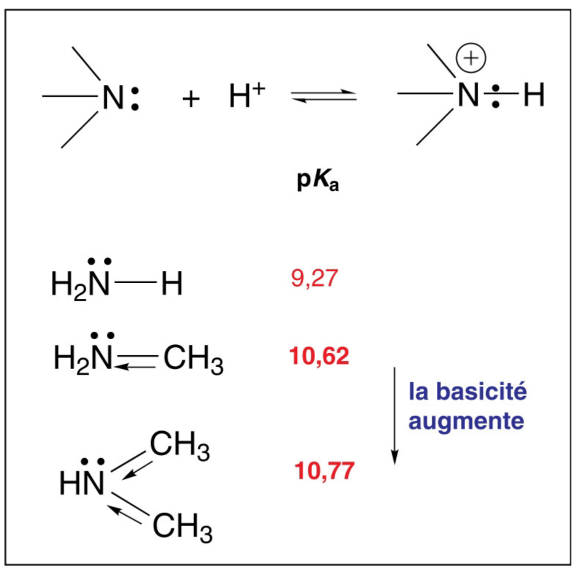


Tableau 5.7

5.5.7 – Hydrogènes acides en α de groupes inducteurs – *I*

Les groupes électroattracteurs qui exercent un effet inducteur – *I* rendent acides les hydrogènes portés par les groupes méthyles (-CH_3), méthylènes (-CH_2-) ou méthynes

(>CH-) situés en position α de la fonction. Par exemple, les hydrogènes des groupes méthyles de la propanone (ou acétone), du groupe méthylène du malonate d'éthyle, ou du groupe méthyne du méthylmalononitrile sont suffisamment acides pour être extraits par une base, avec formation de carbanions (§ 6.13) correspondants (schéma 5.2).

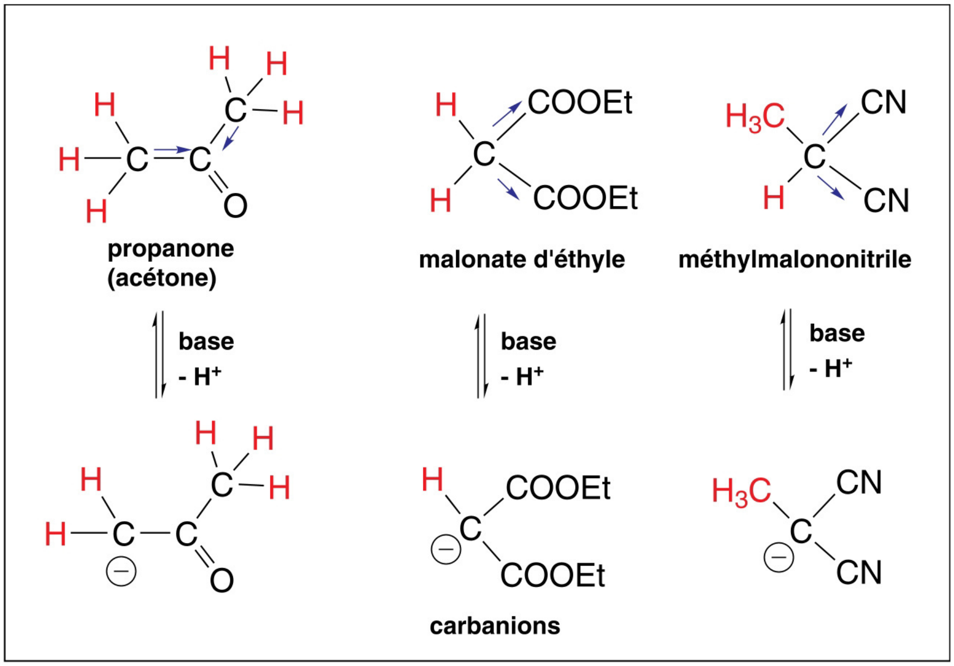


Schéma 5.2

Le retrait du proton dans ces composés est facilité par la création d'une base conjuguée d'une structure résonnante très stable (voir carbanions mésomères § 6.13.2).

5.5.8 – Effet de champ

Contrairement à l'effet inducteur qui est le résultat de dissymétries électroniques liées aux éléments et groupes qui constituent la molécule, l'effet de champ est un effet « à distance » sur une liaison « isolée ». Il résulte, soit de la présence de groupe(s) de la même molécule portant des charges partielles ou entières (liaisons ioniques), et de manière plus générale, des sites à très faibles ou très fortes densités électroniques mais éloignés de la liaison sur laquelle ils exercent leur action (**effet intramoléculaire**), soit d'autres molécules comme les réactifs, les solvants, les ions présents dans le milieu réactionnel (**effet intermoléculaire**). Sous l'effet de leurs charges ou de ces sites, ils agissent sur les dipôles permanents qui résultent de l'induction.

Le déplacement des molécules les unes par rapport aux autres génère des effets de champ parfois plus importants que l'effet inducteur intrinsèque à l'intérieur d'une molécule isolée.

Un exemple est donné pour une liaison C-Br sous l'effet de champ du à un anion ou une amine du milieu (schéma 5.3). Leur approche de cette liaison déforme le tétraèdre du carbone « sp^3 » qui tend à s'applatir pour devenir proche d'un plan tandis que la liaison C-Br s'allonge et devient de plus en plus fragile. Simultanément, les charges partielles portées par Br et le carbone augmentent ce qui polarise de plus en plus la liaison.

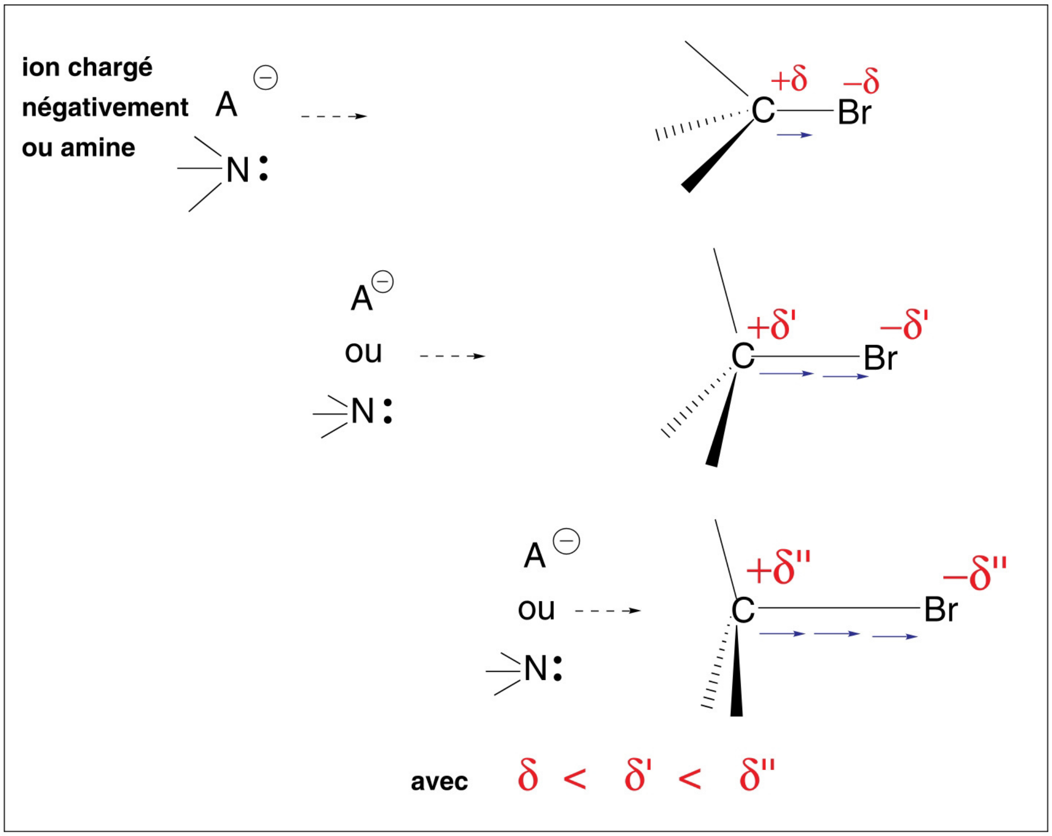


Schéma 5.3

L'effet de champ est important dans un mécanisme de substitution bimoléculaire S_N2 (§ 8.1.2) puisqu'il en représente le début.

5.6 L'effet mésomère, la résonance et les formes limites

5.6.1 – Définition

Les propriétés chimiques et physicochimiques de la plupart des molécules de la chimie organique peuvent être décrites à partir d'une seule formule développée classique. Par contre, cette formule développée unique est insuffisante pour décrire les propriétés de certaines molécules dont **les doubles liaisons** sont **conjuguées**, **(alternativement une double liaison et une simple liaison)** telles que **le 1,3-butadiène,** ou **le benzène** (figure 5.20) ou d'autres molécules dans lesquelles une double liaison est **conjuguée,** soit **avec un hétéroélément** (N, S, O,...) **possédant un doublet libre non liant**, (ex : amine vinylique, éther vinylique), soit un atome de carbone chargé négativement (ex : carbanion allylique), ou positivement (ex : carbocation allylique), soit un atome disposant d'un électron célibataire (ex : radical allylique).

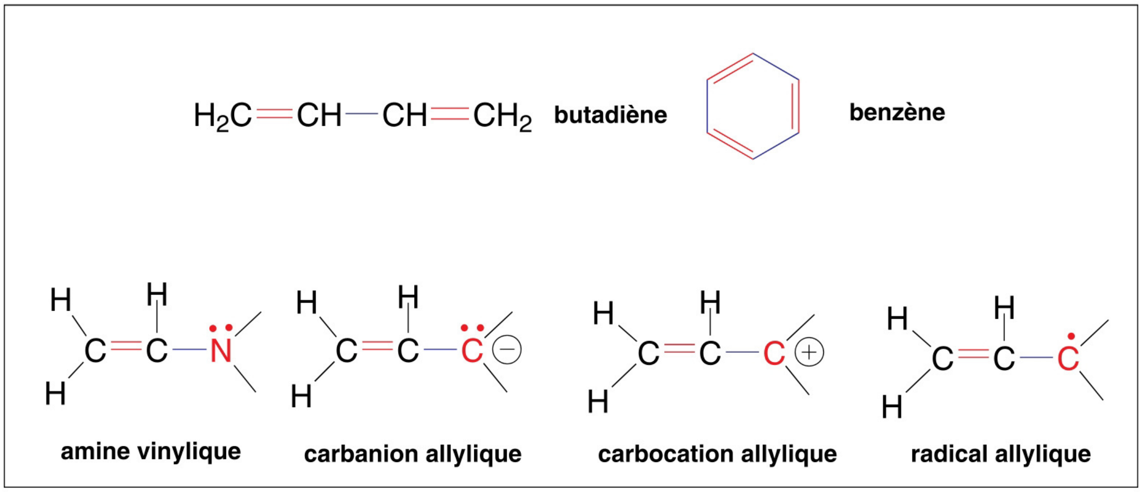


Figure 5.20

Cette observation a conduit, au début du siècle dernier, à l'idée que ces molécules existaient dans un état qui est un **hybride** entre **plusieurs structures électroniques <u>virtuelles</u> qui résonnent entre elles**, appelées **structures ou formes limites** (**canoniques** peut remplacer limites), dont toutes semblent également capables de décrire la plupart des propriétés physicochimiques ou chimiques du composé mais dont **aucune, à elle seule, ne peut décrire <u>toutes</u> ces propriétés**. Ces formes limites ne sont **qu'une écriture**, par nature, statique, pour représenter un système dynamique. Ces structures limites n'ont **ni réalité physique, ni existence indépendante**, et, par conséquent, elles ne peuvent pas être considérées comme des composés différents, en équilibre chimique.

C'est le phénomène appelé **mésomérie** (qui signifie « entre plusieurs formes ») ou **résonance**. Ce phénomène est symbolisé par la double flèche $\leftrightarrow$ qui sépare les différentes structures limites.

<u>Attention :</u> ne pas confondre cette double flèche $\leftrightarrow$ avec le signe caractéristique des équilibres chimiques $\rightleftharpoons$ et ***<u>qui n'ont aucun rapport entre eux.</u>***

Ainsi le butadiène et l'ion carboxylate sont représentés par les formes limites du schéma 5.4 et dont les formations sont décrites dans les pages suivantes :

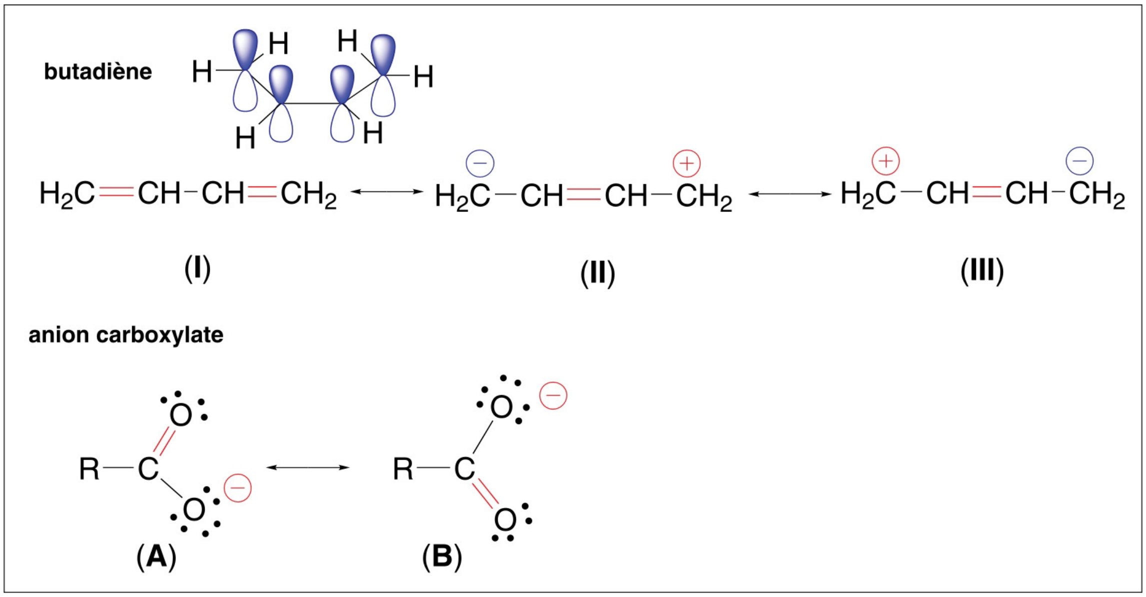


Schéma 5.4

La théorie de la **mésomérie** (*Heisenberg*, 1926) repose sur les conditions structurales des formes limites, définies ci-après :

– les positions des noyaux des atomes impliqués dans la mésomérie doivent être ***les mêmes*** pour chaque structure limite. Ils doivent être **coplanaires** afin que le recouvrement des orbitales « p » à l'origine des doubles liaisons ne soit pas perturbé.

– dans toutes les formes limites, les **atomes sont dans le même état d'hybridation**. Chaque atome doit respecter les structures de *Lewis* (la présence d'un carbone tri ou pentavalent est impossible),

– **le nombre de paires d'électrons** dans les différentes structures limites doit être ***le même***, mais le couplage des électrons diffère entre elles. **S'il existe un ou des électrons célibataires comme pour les radicaux** (§ 6.12)**, leur nombre reste inchangé**.

– **la molécule reste neutre**, l'apparition d'une charge positive est accompagnée de celle d'une charge négative.

– **l'énergie de chaque forme limite est supérieure à celle de la molécule réelle**, car la résonance a pour propriété de **stabiliser la molécule** donc de diminuer son énergie (voir énergie de résonance).

Il y a délocalisation

– **des doublets d'électrons π des doubles ou triples liaisons**

– **des doublets d'électrons des hétéroatomes (doublets non liants de O, N, S...), ou des anions.**

La molécule de butadiène (schémas 5.4 et 5.5) est représentée de manière classique par deux doubles liaisons séparées par une liaison simple (**deux doubles liaisons conjuguées**).

Une telle structure supposerait que les liaisons C-C soient de longueurs différentes selon qu'elles sont simples (0,154 nm) ou doubles (0,135 nm). Leur valeur est pour chacune d'entre elles de 0,148 nm, donc entre simple et double liaisons.

La molécule est plane, alors que l'on pouvait s'attendre à deux plans éthyléniques avec libre rotation autour de la liaison centrale.

Enfin, l'addition d'une molécule de brome (schéma 5.5) conduit à deux composés dibromés en positions 1,2 et 1,4, ce qui ne correspond pas, pour le second, à ce qui pourrait être attendu à partir de la formule classique. Ces résultats confirment que l'écriture classique est insuffisante pour représenter la molécule de butadiène (voir aussi § 14.7.1).

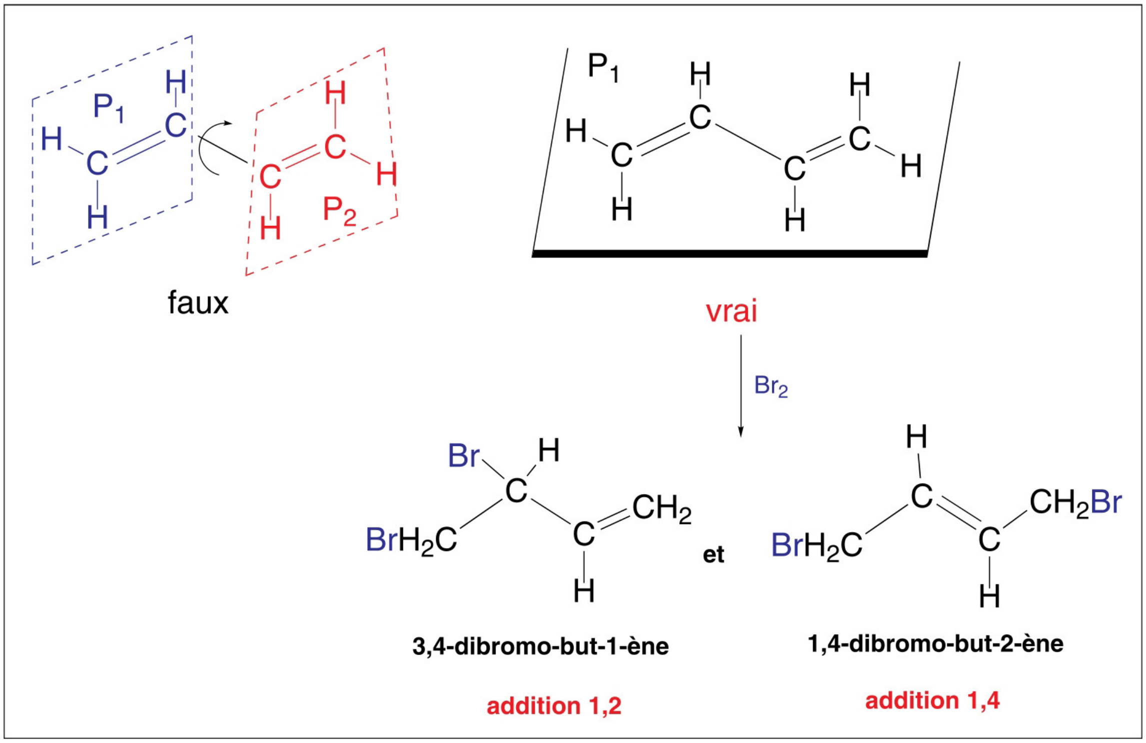


Schéma 5.5

La théorie de la résonance conduit à décrire la molécule de butadiène comme **un hybride de résonance** entre les 3 <u>structures limites</u> **(ou canoniques) fictives (I), (II) et (III)** du schéma 5.6.

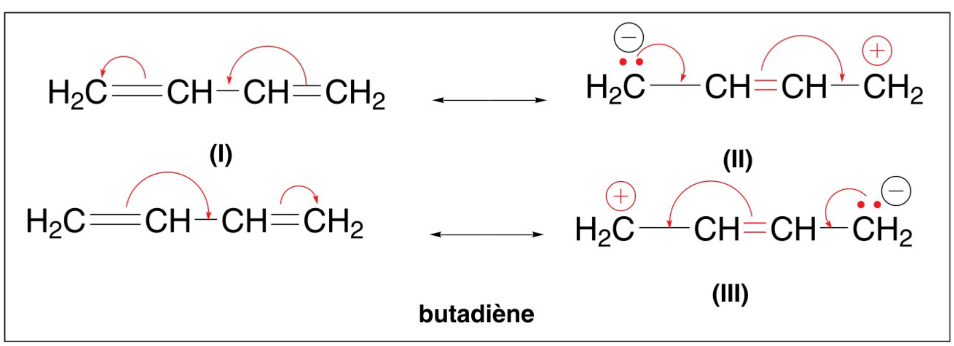


Schéma 5.6

Les flèches utilisées dans le schéma 5.6 figurent les mouvements **fictifs** des doublets électroniques qui conduisent à l'écriture des différentes structures limites **et n'ont pas la même signification que celles utilisées pour décrire les mouvements électroniques dans les réactions**. Elles ne représentent que le **sens de la délocalisation des électrons** ce qui permet d'écrire la formule limite. A l'inverse du butadiène qui est symétrique, ce sens est défini et unique pour les molécules dissymétriques (formes limites **A** et **B**, d'une part, et **E** et **F**, d'autre part) (schéma 5.7).

Pour indiquer sans ambiguïté le sens de la délocalisation électronique, l'origine de la flèche courbe utilisée doit être précise au même titre que son but. Ainsi, dans l'exemple **A** du schéma 5.7, la première flèche part d'un doublet de l'oxygène et se termine au milieu de la liaison C-O. Le doublet de l'oxygène sert à former la nouvelle double liaison : l'oxygène qui perd un électron devient positif. La seconde flèche débute au milieu de la double liaison de **A** et se termine sur le carbone de CH_2, le doublet de liaison π se retrouve sur le carbone de CH_2. L'un des deux électrons de ce doublet appartient à ce carbone dans la mesure où il était mis en commun avec l'autre carbone sp^2 pour former la double liaison : le carbone de CH_2 prend alors une charge négative par addition d'un électron (trois liaisons σ + un doublet d'électrons) ce qui lui confère une structure électronique de carbanion dans **B**.

Dans le carbanion allylique **C**, le doublet porté par le carbanion sert à former la double liaison dans **D** ce qui conduit par délocalisation des électrons à un nouveau carbanion **D**.

Dans le cas où **une double liaison** existe entre un atome de carbone et un hétéroélément (O, N, S, ..) comme dans une cétone vinylique comme l'acroléine, la délocalisation des électrons est orientée vers cet hétéroélément et conduit aux différentes formes limites correspondantes (exemples formes limites **E** et **F**).

On peut remarquer que le sens de la délocalisation des électrons est inversé selon qu'il s'agit d'un hétéroélément directement conjugué à une double liaison éthylènique (formes limites **A** et **B**), ou au contraire, d'un hétéroélément inclus dans une fonction, cétone (formes limites **E** et **F**), thiocétone >C=S ou imine >C=N-R. Dans le premier cas, c'est un doublet libre, non liant, qui est donneur, avec un **effet mésomère électrodonneur** (effet + ***M***). Dans le second cas, c'est le caractère électronégatif de l'hétéroélément qui influe sur la délocalisation des électrons π, ce qui entraîne **l'effet mésomère électroattracteur** (effet – ***M***).

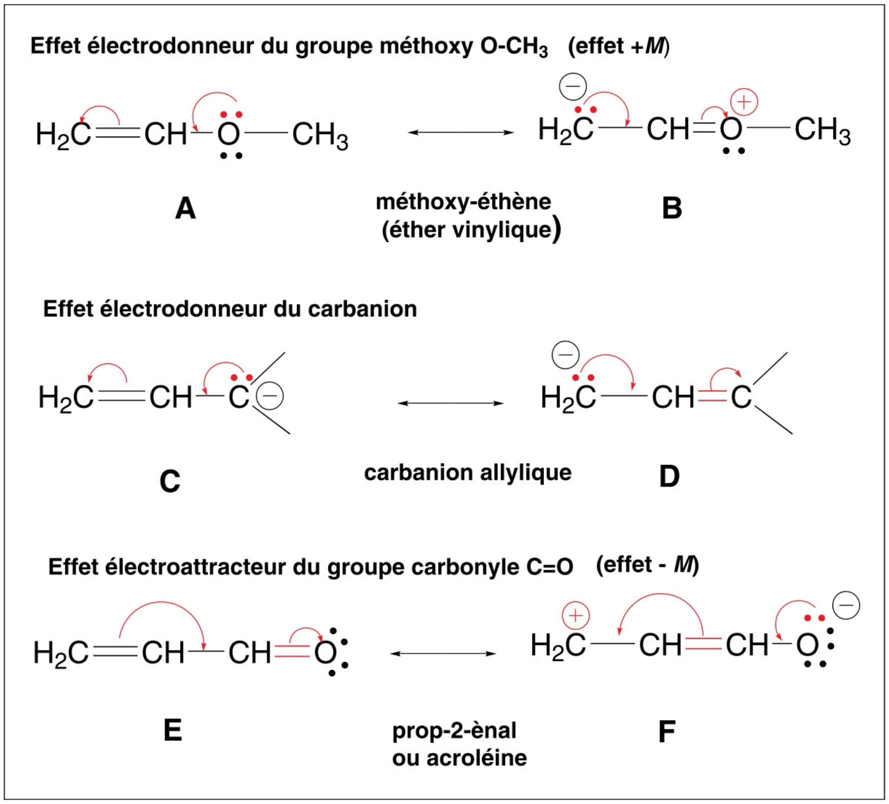


Schéma 5.7

Les formes limites d'un composé donné ont-elles toutes la même contribution à sa représentation ?

Toutes les formes limites d'un composé n'ont pas la même « stabilité ». Les plus « stables » (énergie interne la plus faible) sont **les plus contributives** à la représentation de la molécule, celles qui ont un « **poids** » plus important.

Ce sont celles :

– qui présentent **le nombre le plus élevé de doubles ou triples liaisons conjuguées non chargées** (formule **I** du butadiène et formule **A** de l'éther vinylique) (schémas 5.6 et 5.7),

– qui sont **chargées mais dont les charges de signes contraires sont les plus proches l'une de l'autre**.

Par contre, la présence de deux charges de même nature sur deux atomes liés rend la formule limite totalement instable.

Les formules limites ayant plus de deux charges sont instables et peu contributives.

– **qui portent une charge sur un atome en accord avec son électronégativité** (schéma 5.8). Par exemple, une forme limite avec une charge positive sur un carbone et une charge négative sur un oxygène est plus stable que si les charges sont inversées sur ces deux atomes, car le carbone est moins électronégatif que l'oxygène (voir l'échelle d'électronégativité de *Pauling* § 5.4).

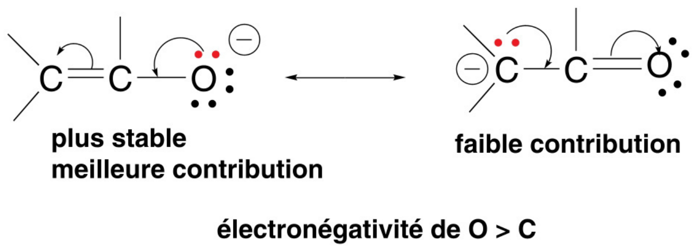


Schéma 5.8

5.6.2 – Groupes à effet mésomère donneur ou électrodonneur (à effet + *M*)

Dans le schéma 5.9 sont rassemblés les 3 principaux groupes à effet mésomère électrodonneur (+***M***) formés à partir de O, S, ou N, liés d'une part à une double liaison, et d'autre part, par une liaison simple, à un carbone appartenant lui-même à un groupe carboné comme les éthers et thioéthers vinyliques, ou les énamines. Un exemple de formules limites est donné pour un éther vinylique.

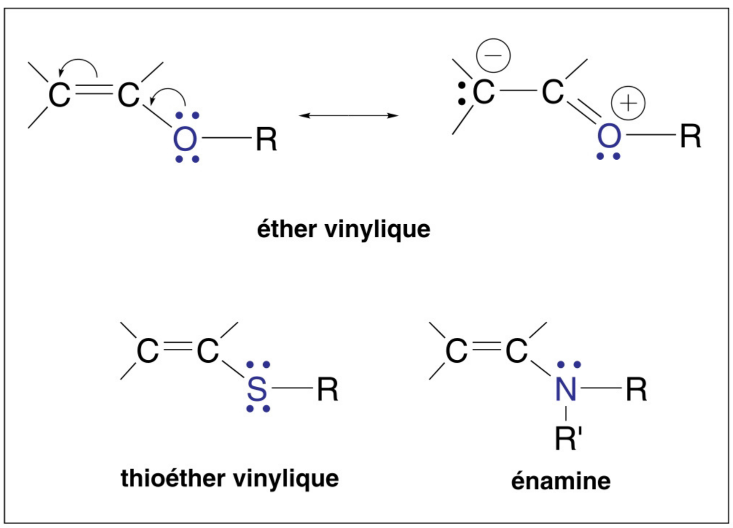


Schéma 5.9

Les halogènes, éléments monovalents, donnent lieu à une résonance avec une double liaison lorsqu'ils la substituent (schéma 5.10). La contribution de la formule limite **A** à la représentation de la molécule de chlorure vinylique est beaucoup plus importante que la formule **B** en raison de la plus grande électronégativité du chlore par rapport à celle du carbone, ce qui rend difficile la présence de la charge positive sur l'atome d'halogène.

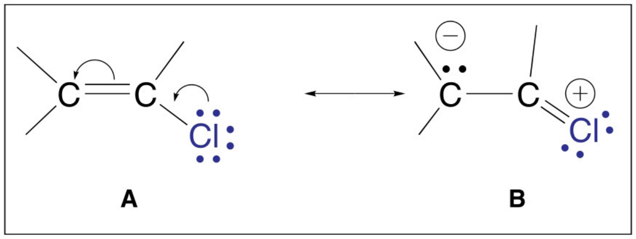


Schéma 5.10

Remarque : les groupes -O-R, -S-R , et -N(R)(R') peuvent aussi faire partie d'une fonction où ils ont un effet +***M*** (schéma 5.11). C'est le cas des esters RCOOR', des thioesters RCOSR', des dithioesters RCSSR', des imidates RC(=NR)-O-R", des amides RCON(R')(R"), des thioamides RCSN(R')(R"), mais ces fonctions prises dans leur intégralité ont toutes un caractère mésomère électroattracteur **(– *M*)** en raison de la présence d'un groupe C=O, C=S ou C=N (voir ci-après).

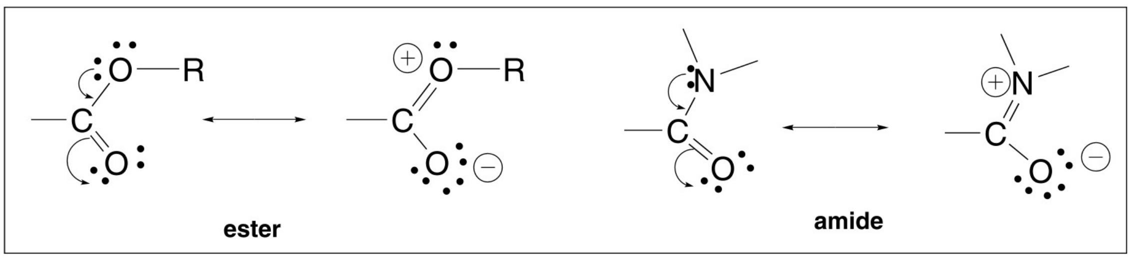


Schéma 5.11

Lorsque les atomes O, S, et N sont chargés négativement et qu'ils sont liés à une double liaison, ils exercent **dans la fonction** un effet mésomère donneur comme dans les anions énolates, thioénolates, carboxylates, thiocarboxylates, iminoalcoolates (schéma 5.12) ... Cette fois encore, **les fonctions correspondantes, dans leur intégralité, représentent des groupes à effet mésomère électroattracteur.**

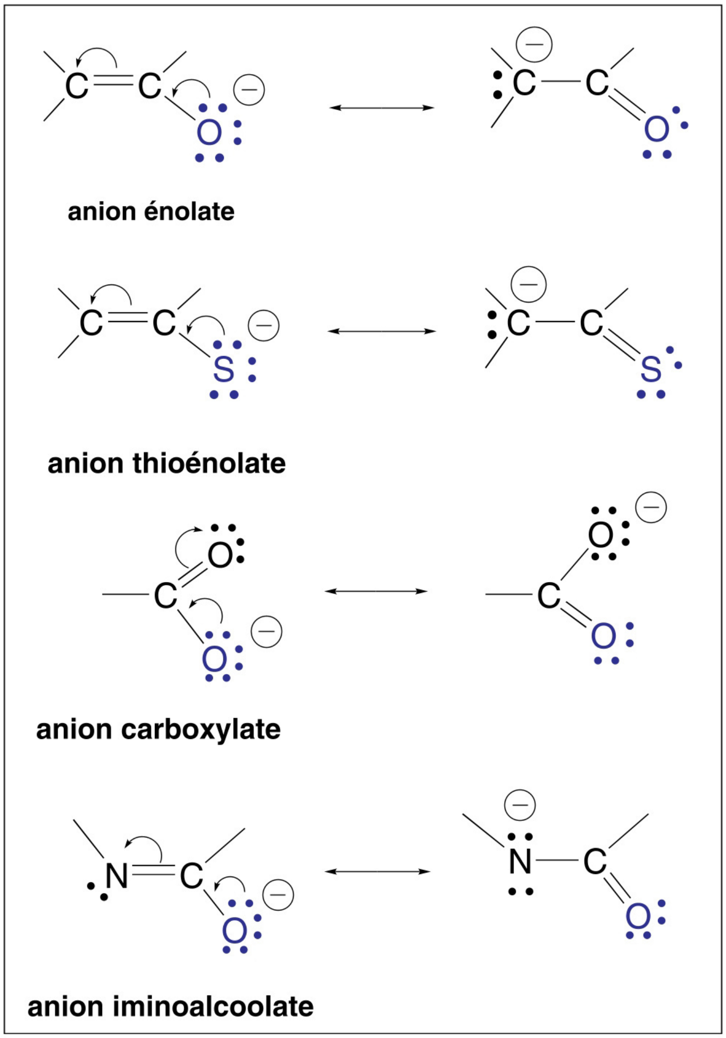


Schéma 5.12

Les groupes OR, S-R, N(R)(R') peuvent aussi être liés à un carbone chargé positivement, c'est-à-dire un carbocation, ou à un carbone radicalaire (schéma 5.13).

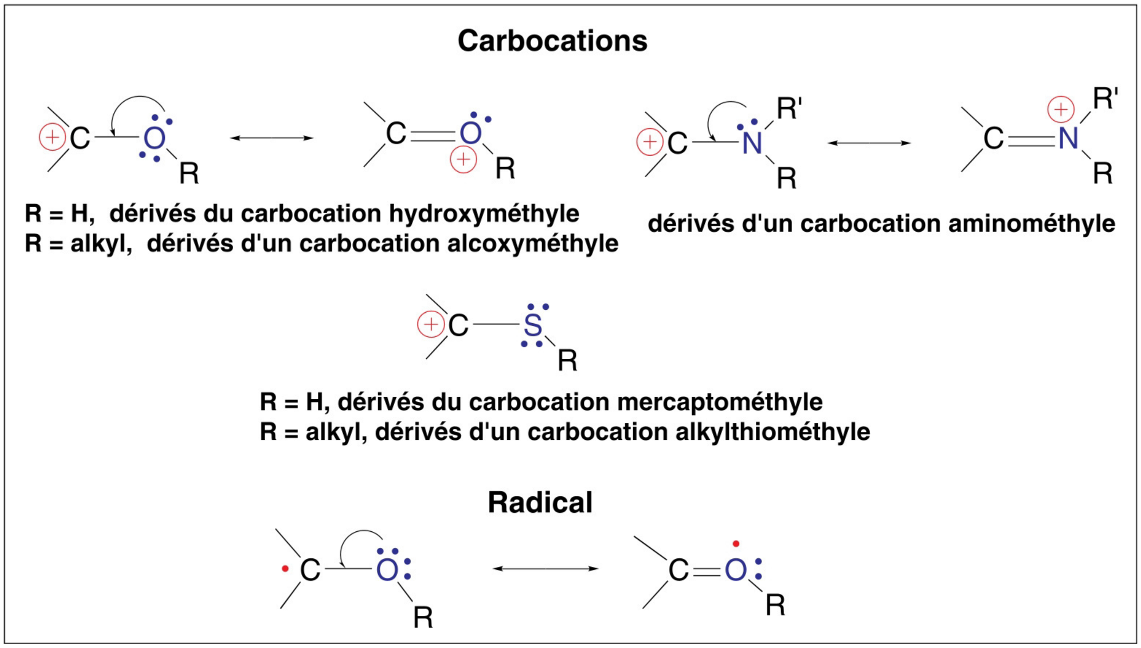


Schéma 5.13

Les carbanions ont un effet $+M$ (carbanions allyliques, schéma 5.14).

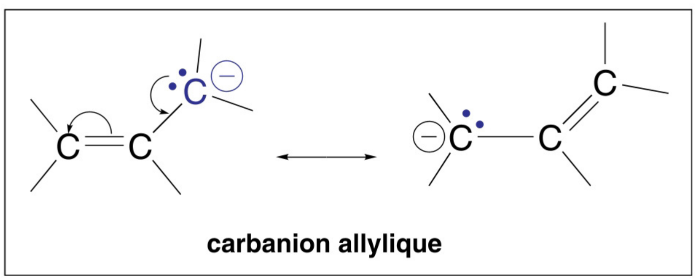


Schéma 5.14

5.6.3 – Groupes à effet mésomère attracteur ou électroattracteur (à effet -*M*)

Lorsque les atomes O, S ou N sont liés à un carbone par une double liaison, le groupe correspondant, carbonylé, thiocarbonylé ou imino exerce un effet mésomère électroattracteur $-\boldsymbol{M}$.

Ces groupes peuvent faire partie de nombreuses fonctions qui, toutes, ont un caractère $-\boldsymbol{M}$: c'est le cas des fonctions aldéhyde, cétone, thioaldéhyde, thiocétone, imines, acides, esters, carboxylates, amides, thioesters, thioamides, imidates, thioimidates, amidines (schéma 5.15). On peut ajouter à cette série, le groupe nitrile dans lequel l'azote est triplement lié au carbone.

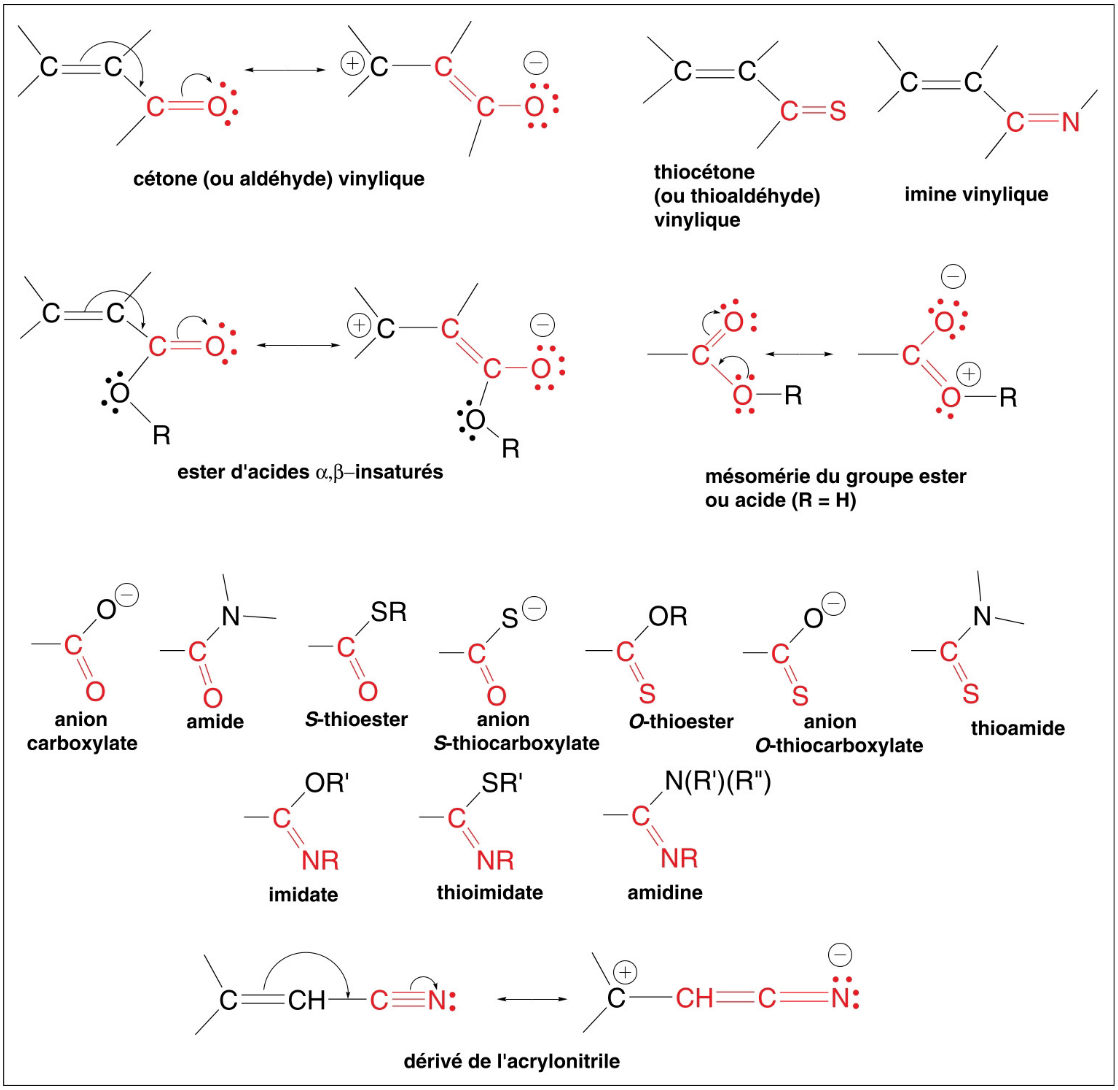


Schéma 5.15

Les carbones chargés positivement ou carbocations exercent aussi un effet $-\boldsymbol{M}$ dans les carbocations allyliques (schéma 5.16).

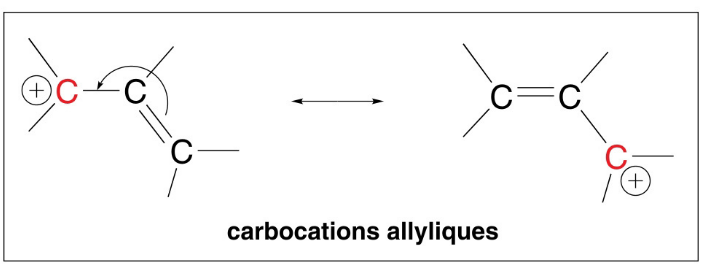


Schéma 5.16

A ces deux groupes dans lesquels le carbone est directement lié à une double ou triple liaison, il faut ajouter un nombre important de fonctions entièrement constituées de

O, S et/ou N comme les groupes nitroso, nitro, diazo, sels de diazonium, azido, sulfoxydes, sulfones, acides sulfoniques et sulfonates qui exercent un très puissant effet *–M* (schéma 5.17).

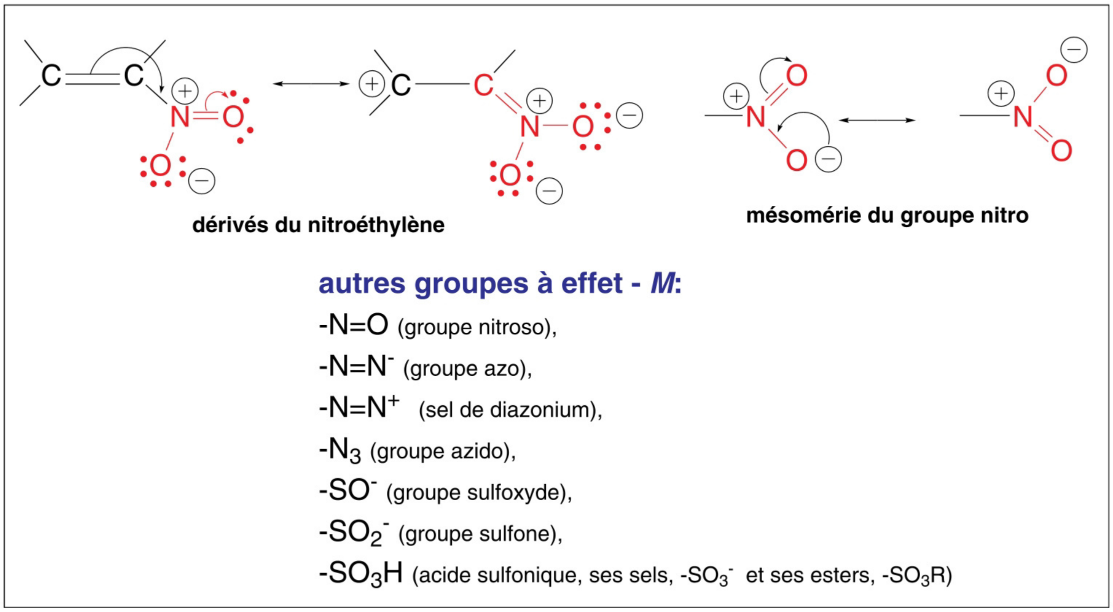
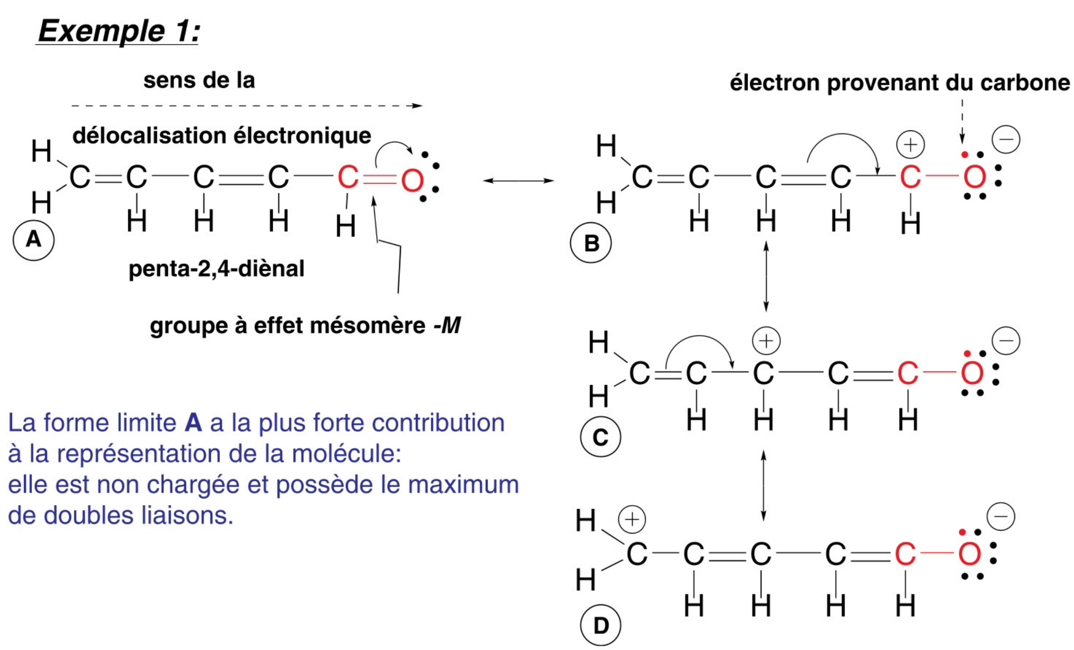


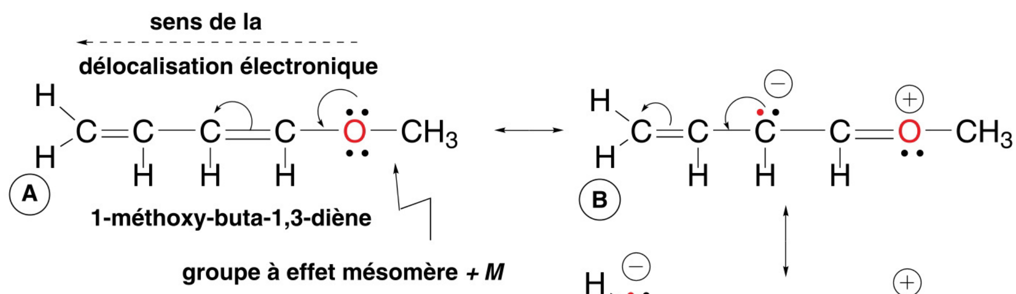
Schéma 5.17

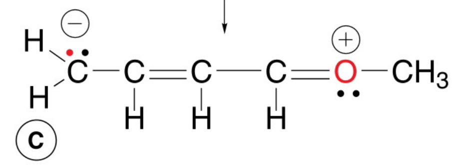
5.6.4 – Exemples de composés mésomères particuliers

Comme le montre les différents exemples ci-après (schéma 5.18), des formes limites partielles peuvent être écrites qui ne font intervenir qu'une partie du système conjugué comme les formes limites B et C du premier exemple.



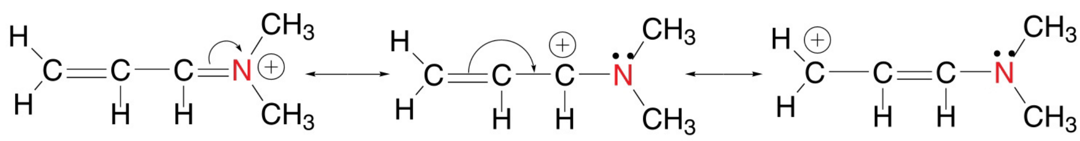
Exemple 2:





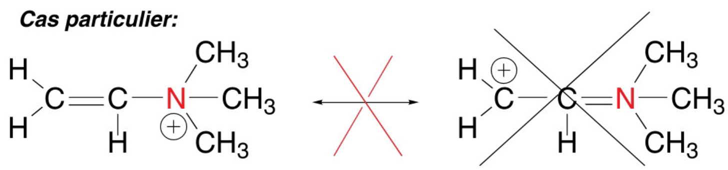
La forme limite **A** a la plus forte contribution à la représentation de la molécule: elle est non chargée et possède le maximum de doubles liaisons.

Exemple 3



ion allylidene-diméthyl-ammonium

Cas particulier:

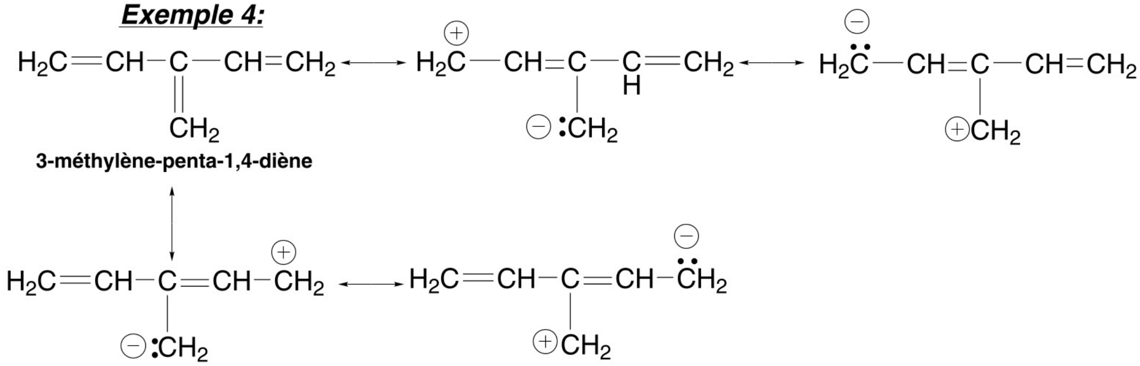


ion triméthyl-vinyl-ammonium

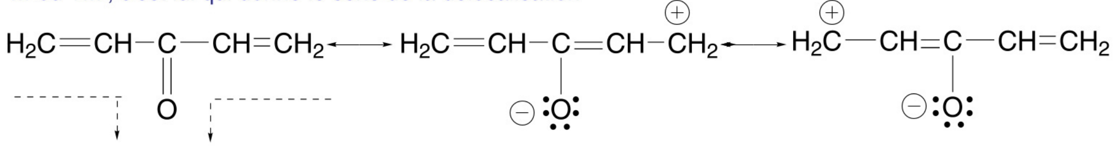
impossible car l'azote deviendrait pentavalent

L'azote ne peut pas avoir cinq liaisons . Il n'existe pas de mésomérie. Le groupe ammonium n'intervient doncque l'effet inducteur attracteur de l'azote sur la double liaison.

Exemple 4:



Dans les structures où la conjugaison est croisée, les formes limi tes sont obtenues, comme dans l'exemple présenté, en ne faisant intervenir à chaque fois, qu'une partie des systèmes conjuguées. S'il existe un groupe *-M* ou *+M* , c'est lui qui donne le sens de la délocalisation



Exemple 5:

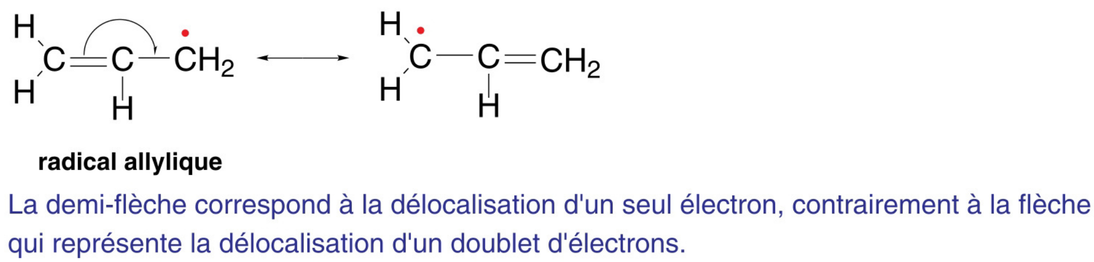


Schéma 5.18

5.6.5 – Énergie de résonance (ou énergie de délocalisation)

Toutes les molécules mésomères ont une stabilité chimique plus élevée que celle relative à une formule limite donnée, y compris la plus contributive. Cela est quantifié par l'énergie de résonance qui correspond à la différence entre la **valeur expérimentale** de l'enthalpie de formation de cette molécule et celle **calculée** à partir des éléments (atomes, types de liaisons. . .) de la formule limite qui présente la plus basse énergie interne, c'est-à-dire la plus stable ou la plus contributive. L'énergie de résonance peut aussi être calculée à partir des chaleurs d'hydrogénation comme dans le cas du benzène (§ 5.6.9).

Plus l'énergie de résonance est élevée, plus la molécule est stable.

Cette énergie est d'autant plus élevée que les formes limites qui représentent la molécule mésomère sont **équivalentes** (ex : ion carboxylate, -CO_3^{2-}, schéma 5.19) et / ou **nombreuses** (ex : composés aromatiques, schéma 5.4 et § 5.6.9).

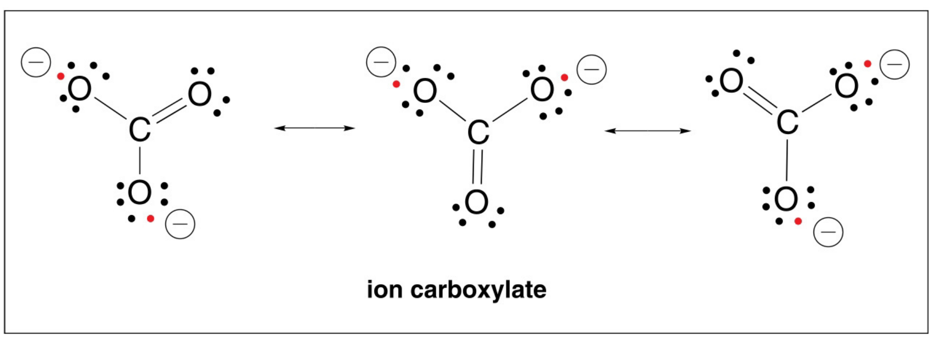


Schéma 5.19

5.6.6 – Différences entre effet inducteur et effet mésomère d'un même groupe

Les groupes à effet mésomère électrodonneur $+M$ exercent aussi un effet inducteur électroattracteur -I , par exemple, l'oxygène dans un groupe alcoxy, R-O- d'un éther vinylique, >C=C(OR)-, il en est de même des halogénures vinyliques, >C=C(X)-, ou des amines vinyliques (ou énamines), >C=C(NH_2)-.

Par contre, les groupes à effet électroattracteur $-\ M$ ont aussi un effet $-\ I$.

En fait, les deux effets se superposent, mais **l'effet mésomère est, dans la majorité des cas, plus puissant que l'effet inducteur**. C'est donc l'effet mésomère qui impose l'orientation des réactions avec des réactifs électrophiles ou nucléophiles. Ainsi, dans l'éther vinylique >C=C(OR)-, l'effet mésomère $+\boldsymbol{M}$ prime sur l'effet inducteur $-\boldsymbol{I}$ (schéma 5.20).

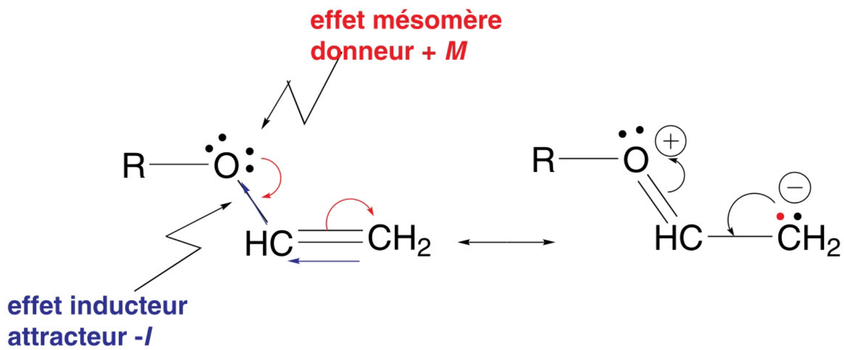


Schéma 5.20

5.6.7 – Hyperconjugaison

Lorsqu'un carbone lié à une double liaison porte un hydrogène $C_\alpha H$, il y a un recouvrement latéral de l'orbitale moléculaire σ de cette liaison C-H « conjuguée » à la double liaison, et d'une orbitale « p » d'un carbone hybridé « sp^2 » de cette double liaison, (**contrairement au cas général de la mésomérie qui correspond uniquement à des recouvrements d'orbitales « p »**), ce qui conduit à une résonance particulière et spécifique de ces liaisons, appelée **hyperconjugaison** (schéma 5.21). Cette hyperconjugaison est caractéristique de toutes les liaisons C-H de même nature, qu'il s'agissent de groupes méthyles, méthylènes ou méthynes. Elle permet d'expliquer, en particulier, la plus grande stabilité de certains alcènes substitués par des groupes méthyles, éthyles... par rapport à des alcènes peu substitués ou substitués par des groupes carbonés qui ne possèdent peu ou pas de $C_\alpha H$. Plus le nombre de liaisons $C_\alpha H$ conjuguées avec la double liaison augmente, plus l'alcène correspondant est stable. C'est le cas du 2,3-diméthyl-but-2-ène (12 hyperconjugaisons), composé plus stable que l'isobutène (6 hyperconjugaisons), lui-même plus stable que le propène, CH_3-CH=CH_2 (3 hyperconjugaisons).

Note : L'hyperconjugaison est aussi possible avec un carbone chargé positivement (carbocation). Elle stabilise la charge (voir le schéma 8.259).

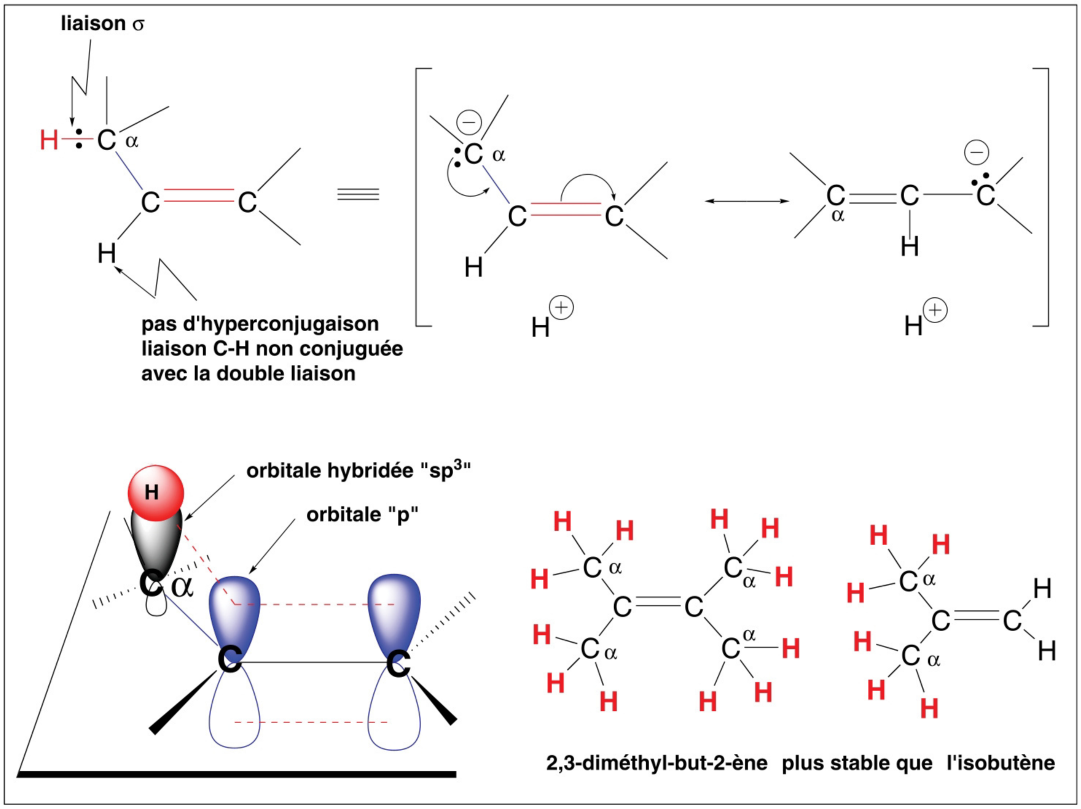


Schéma 5.21

5.6.8 – Rotations autour des liaisons $C_{trigonal}$-Z et $C_{trigonal}$-$C_{trigonal}$

Lorsqu'un composé possède une liaison entre un $C_{trigonal}$, par exemple C de >C=O et un élément Z possèdant un doublet d'électrons non liant avec lequel une résonance est donc possible comme dans un amide $RCON(R_1)(R_2)$, la libre rotation entre ce carbone et Z est empêchée, car les trois atomes se trouvent dans un même plan afin de satisfaire le phénomène de résonance avec recouvrement latéral des orbitales concernées (figure 5.22). En conséquence, la barrière de potentiel, ou d'interconversion, pour une rotation autour de cette liaison est très élevée, soit 10 fois supérieure (80 kJ mol^{-1}) à celle qui existe pour une liaison amine $C_{tétraèdral}$-Z comme dans CH_3-$N(R_1)(R_2)$ (soit 8 kJ mol^{-1}) où il n'existe pas de résonance.

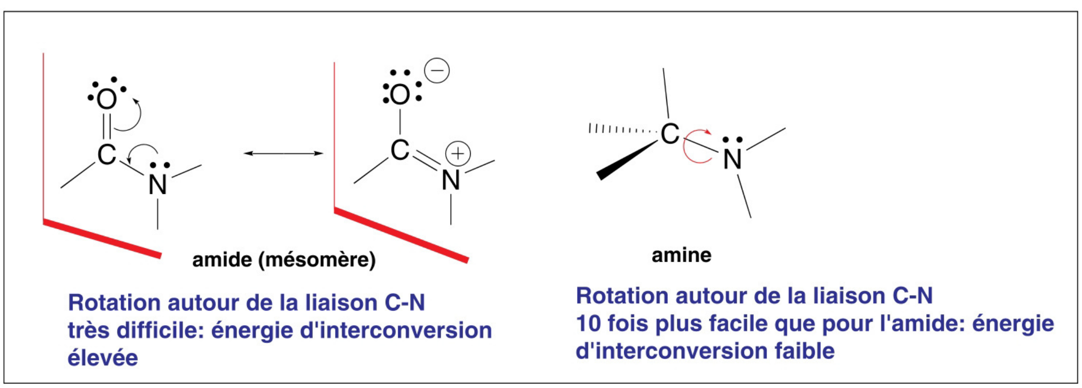


Schéma 5.22

Cette remarque s'applique aussi pour les liaisons $C_{trigonal}$-$C_{trigonal}$ correspondant à des systèmes conjugués (par exemple, butadiène, cétones α,β-insaturées) pour lesquelles la forme *s-trans* est plus stable que la forme *s-cis* (figure 5.21).

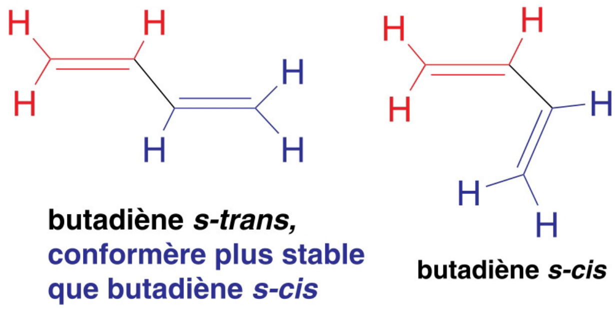


Figure 5.21

5.6.9 – L'aromaticité (règle empirique de *Hückel*)

Certaines molécules qui présentent une mésomérie, possèdent **une très grande stabilité** et sont dites **aromatiques** si les conditions suivantes (**règles empiriques de *Hückel***, 1937) sont respectées :

- la molécule est **cyclique**, **polyènique conjuguée** (un doublet non liant d'un hétéroatome, une charge négative ou positive peuvent entrer dans cette conjugaison),
- la molécule doit être **plane**, (afin qu'il y ait un bon recouvrement latéral des orbitales « p »),
- l'ensemble **des électrons délocalisés** doit être égal à **4n + 2** avec **n = 0 ou un nombre entier**.

Ces règles qui ne s'appliquaient à l'origine qu'aux monocycles ont été ensuite étendues aux composés polycycliques.

Le caractère aromatique d'une molécule implique une stabilité plus élevée par rapport à des molécules de structures proches mais non aromatiques, vis-à-vis de la température, mais aussi de divers réactifs : par exemple, les alcènes, peu stables à haute température, réagissent très facilement avec les acides, les halogènes, ou les oxydants, tandis que le benzène, composé aromatique, reste stable à des températures élevées, ne réagit avec les halogènes (sans intervention externe, rayonnement UV) ou ne s'oxyde que dans des conditions particulières vigoureuses.

Le **benzène**, C_6H_6 est un monocycle plan constitué de trois doubles liaisons conjuguées (schéma 5.23) :

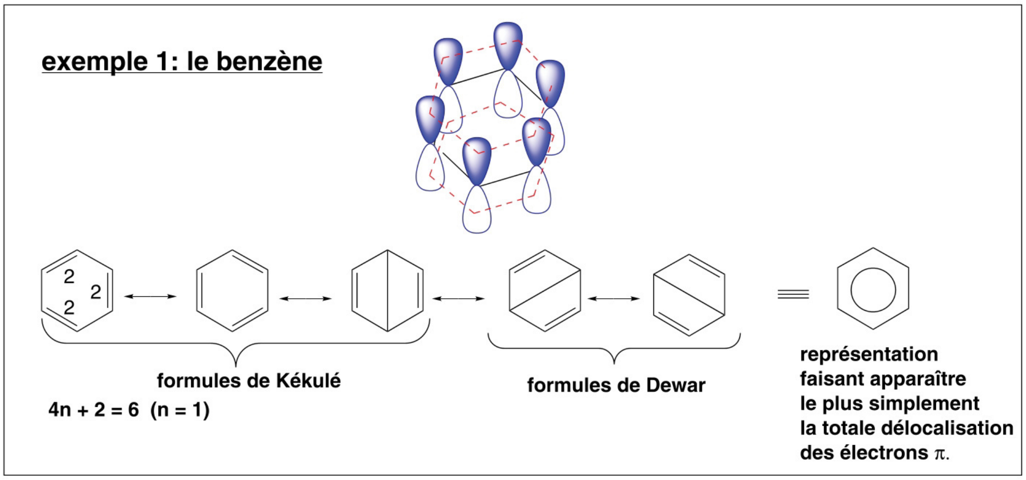
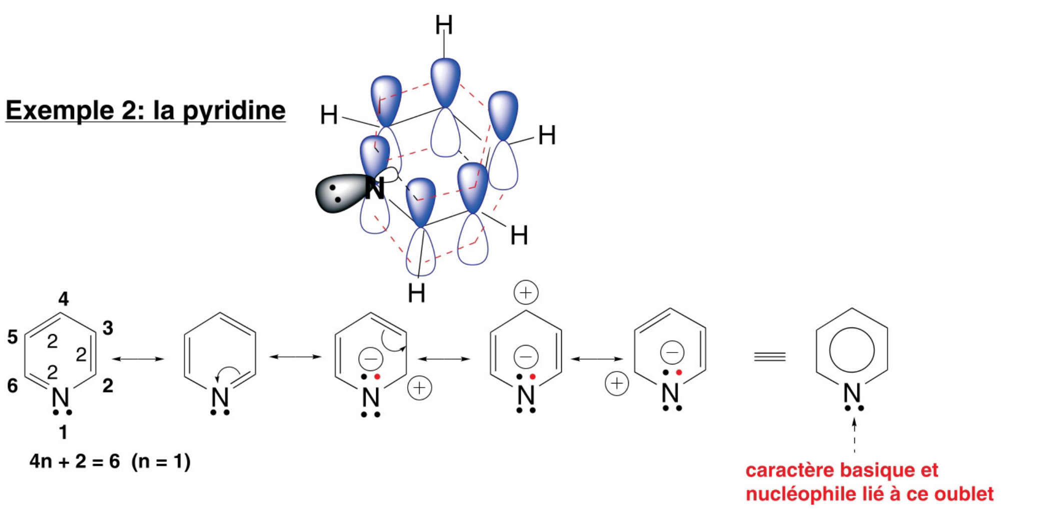


Schéma 5.23

Les représentations classiques de ***Kékulé***, et moins classiques de ***Dewar***, sont contenues dans l'utilisation d'un cercle central symbolisant **la délocalisation des électrons π** dans le cycle.

La pyridine, un hétérocycle (schéma 5.24), diffère du benzène par le remplacement d'un CH du cycle par un atome d'azote : il s'ensuit une dissymétrie qui fait apparaître des charges. Le groupe imino >C=N- exerce un effet électroattracteur sur les électrons π du cycle.



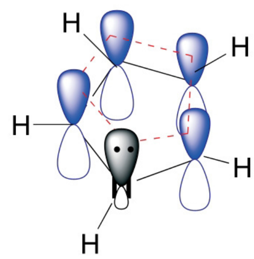
La représentation des formes limites de la pyridine apporte des renseignements utiles au chimiste pour l'étude le la réactivité de cet hétérocycle. Le doublet non liant de l'azote n'étant pas délocalisé confère à la pyridine, basicité et caractère nucléophile (à l'inverse du pyrrole, voir l'exemple 3), les positions 2, 6 et 4 (appelées aussi α, α' et γ) ont des densités électroniques plus faibles que celles en positions 3 et 5 (ou β et β') ce qui permet de prévoir les attaques des réactifs électrophiles et nucléophiles.

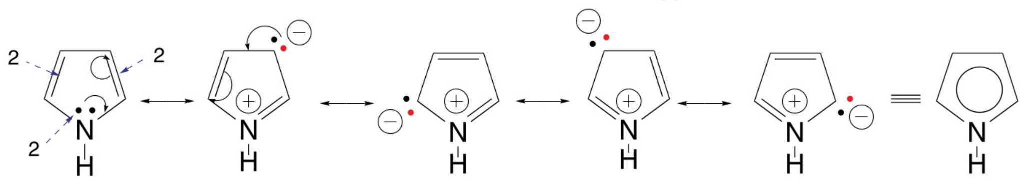
Schéma 5.24

Le pyrrole est un hétérocycle à 5 chaînons. Pour que le caractère aromatique s'établisse, il faut que les électrons du doublet non liant de l'azote soient délocalisés afin que la règle de 4n + 2 électrons = 6 avec n = 1 soit respectée.

Il en est de même pour l'oxygène du furane, et le soufre du thiophène (schéma 5.25).

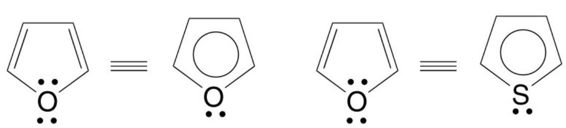
Exemple 3: pyrrole, furane et thiophène





$4n + 2 = 6$ ($n = 1$)

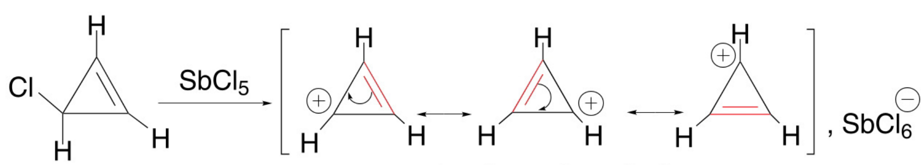
Le doublet non liant de l'azote est engagé dans la délocalisation ce qui réduit très fortement le caractère basique et rend l'hydrogène de NH plutôt acide. L'effet + *M* de l'azote dans le cycle augmente les densités électroniques des carbones qui seront facilement attaqués par les réactifs électrophiles. Le furane et le thiophène ont des formules limites semblables à celles du pyrrole.



furane **thiophène**

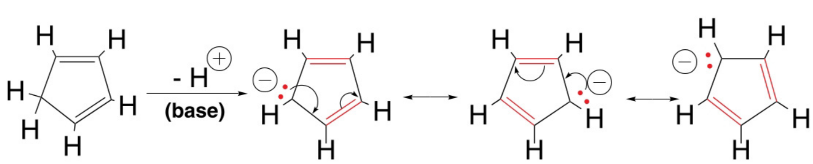
Schéma 5.25

Exemple 4 : carbocation cyclopropènyle et carbanion cyclopentadiènyle



carbocation cyclopropènyle

Le carbocation cyclopropènyle présent dans les sels de propènium, le plus souvent substitué par divers groupes, représente un cas particulier de système aromatique puisque le nombre d'électrons délocalisés est de deux ce qui permet de valider la règle empirique de *Hückel*: $4n + 2 = 2$ ($n = 0$)
Le sel de propènium présenté est l'hexachloroantimonate de cyclopropènyle.



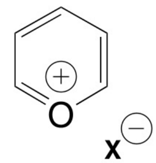
cyclopentadiène **carbanion cyclopentadiènyle**

$4n + 2 = 6$ ($n = 1$)

Sous l'action d'une base, le cyclopentadiène perd très facilement un proton car le carbanion cyclopentadiènyle qui en résulte est très stable : il est aromatique. Le nombre d'électrons π délocalisés est égal à 6: $4n + 2 = 6$ ($n = 1$)

Schéma 5.26

Certains composés ionisés, sous forme de sels, sont aussi aromatiques, par exemple, l'ion pyrylium qui possède 6 électrons délocalisés provenant de ses 3 doubles liaisons (figure 5.22).



sel de pyrylium

Figure 5.22

De nombreuses structures polycycliques possèdent un caractère aromatique comme le naphtalène, l'anthracène, le phénanthrène, la quinoléine, l'acridine ou l'ion 1-benzopyrylium (figure 5.23).

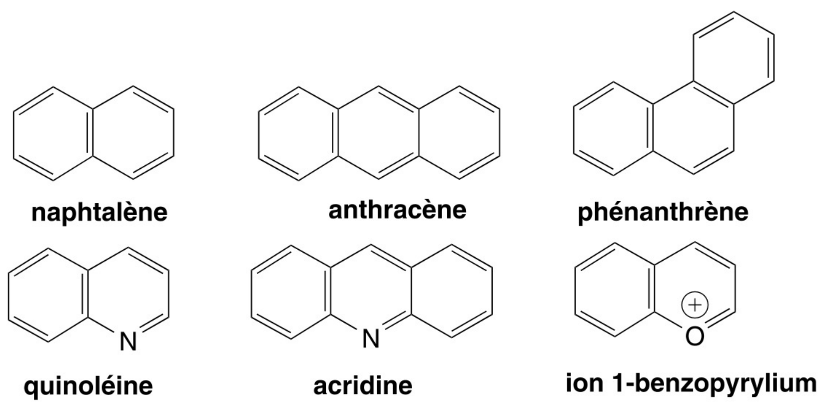
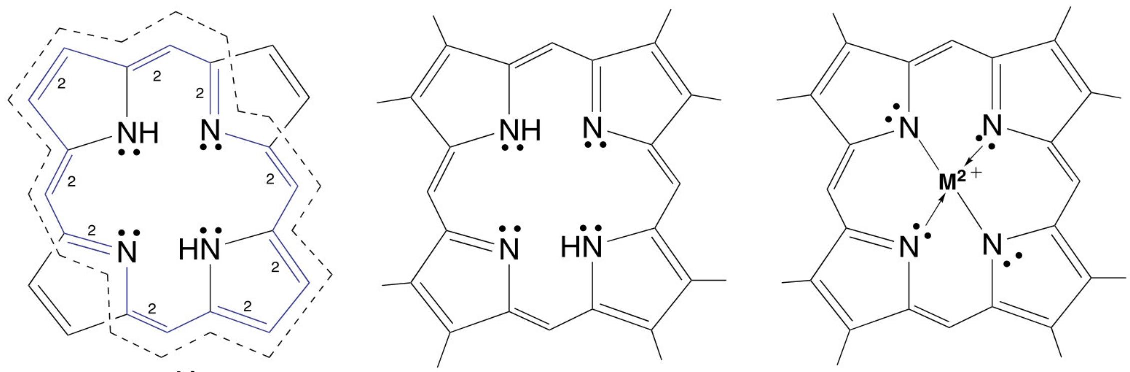


Figure 5.23

Des molécules complexes comme la **porphine** et ses dérivés substitués, les **porphyrines** (figure 5.24) sont des composés aromatiques. Ils font partie de la structure de l'hémoglobine, le transporteur d'oxygène présent dans le sang. Si on compte l'ensemble des électrons π délocalisés, ils sont au nombre de 26, ce qui ne correspond pas à 4n + 2 (règle de *Hückel*). Dans ce cas, et dans la mesure où la molécule est plane et polyènique conjuguée, il doit exister dans ces structures polycycliques, un système cyclique polyènique conjugué, parmi ceux possibles, qui possède un maximum d'électrons délocalisés dont le nombre soit égal à 4n + 2 avec n, un nombre entier. Dans le cas de la porphine, ce système est indiqué en pointillé. Il correspond à 18 électrons délocalisés (n est donc égal à 4).

Dans le **pyrène** (16 électrons délocalisés), seuls les électrons π périphériques sont pris en compte pour le caractère aromatique de ce composé soit 14 électrons (n = 3).



porphine

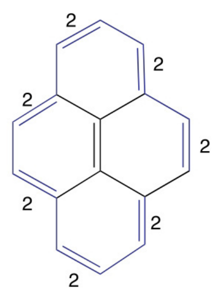
26 électrons délocalisés
dans le système cyclique en pointillé:
18 électrons = (4n + 2) avec n = 4

porphyrines

(porphines substituées
par divers groupes)

hèmes

M = Fe, Cu, Mn...
hémoglobine M = Fe



pyrène

électrons π délocalisés: 16
nbre d'élecrons π périphériques:
14 = 4n + 2 avec (n = 3)

Figure 5.24

5.6.10 – Composés cycliques polyèniques conjugués non aromatiques

Le cyclobutadiène et le cyclooctatétraène font partie du groupe des annulènes, composés polyèniques conjugués cycliques, comme le benzène (qui pourrait être appelé le [6]annulène), mais ces deux composés ne sont pas aromatiques. Le nombre d'électrons π qui sembleraient délocalisés n'est pas égal à 4n + 2 avec n = un nombre entier. Par ailleurs, ils ne sont pas plans ce qui ne permet pas une délocalisation des électrons π, laquelle nécessite un recouvrement latéral d'orbitales « p » d'axes parallèles (figure 5.25).

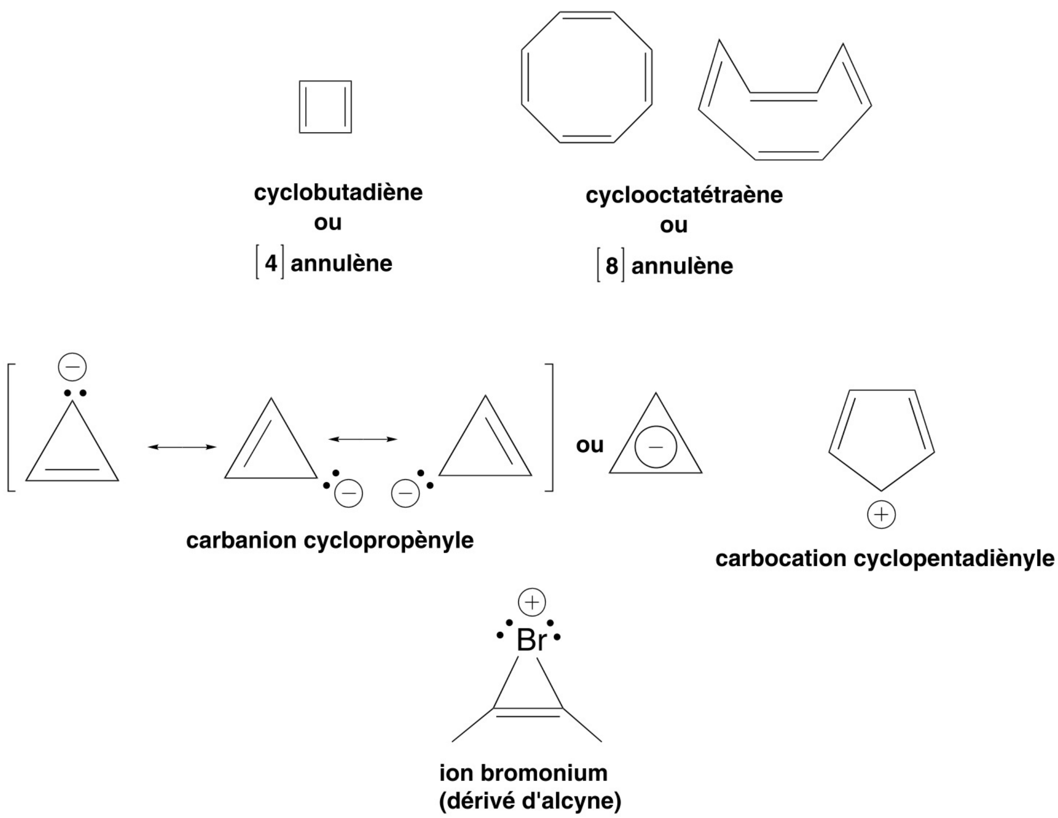


Figure 5.25

Le cyclobutadiène, le carbanion cyclopropènyle, le carbocation cyclopentadiènyle qui ont chacun 4n électrons délocalisés sont dits « **composés antiaromatiques** ». Ce sont des système chimiques très instables : on démontre dans le cas du carbanion cyclopropènyle qu'une forme limite prise isolément a une énergie interne **plus faible** que celle du système délocalisé, représenté par le cercle à l'intérieur du système cyclique. C'est le cas aussi d'intermédiaires réactionnels appelés ion pontés halonium, dérivés d'alcynes, dans lesquels les électrons π de la double liaison sont conjugués avec un doublet d'électrons de l'halogène (ici le brome) chargé positivement.

5.6.11 – Énergie de résonance des composés aromatiques

La mésomérie ou la résonance dans une molécule donnée a pour conséquence une augmentation significative de sa stabilité par rapport à la même molécule considérée **arbitrairement** comme non résonnante. Cette différence de stabilité s'exprime de manière quantitative par l'énergie de résonance. **Plus cette énergie est élevée, plus la molécule est stable.**

Pour déterminer l'énergie de résonance, on peut calculer soit la différence entre la valeur expérimentale de l'enthalpie de formation et celle calculée théoriquement à partir de la structure limite qui possède la plus basse énergie interne (la plus contributive), soit la différence entre la chaleur d'hydrogénation calculée théoriquement à partir de la structure limite de plus basse énergie, et celle obtenue par expérimentation.

Dans ce dernier cas (schéma 5.27), le benzène est un bon exemple. Il a une de ses structures limites de plus basse énergie qui correspond à un « cyclohexa-1,3,5-triène »

figé (considéré ici **théoriquement comme non résonnant**, contrairement à la réalité physique, et seulement pour les besoins du calcul), la chaleur d'hydrogénation de cette molécule correspond donc à trois fois celle du cyclohexène qui est cyclique et possède une seule double liaison, soit – 110 kJ mol^{-1} × 3 = -330 kJ mol^{-1}. La chaleur d'hydrogénation expérimentale du benzène est de – 206,3 kJ mol^{-1}. On en déduit que l'énergie de résonance du benzène, différence entre ces deux valeurs, est donc de 123,7 kJ mol^{-1}.

Les valeurs des énergies de résonance de divers composés aromatiques, permettent de les classer en fonction de leur stabilité chimique.

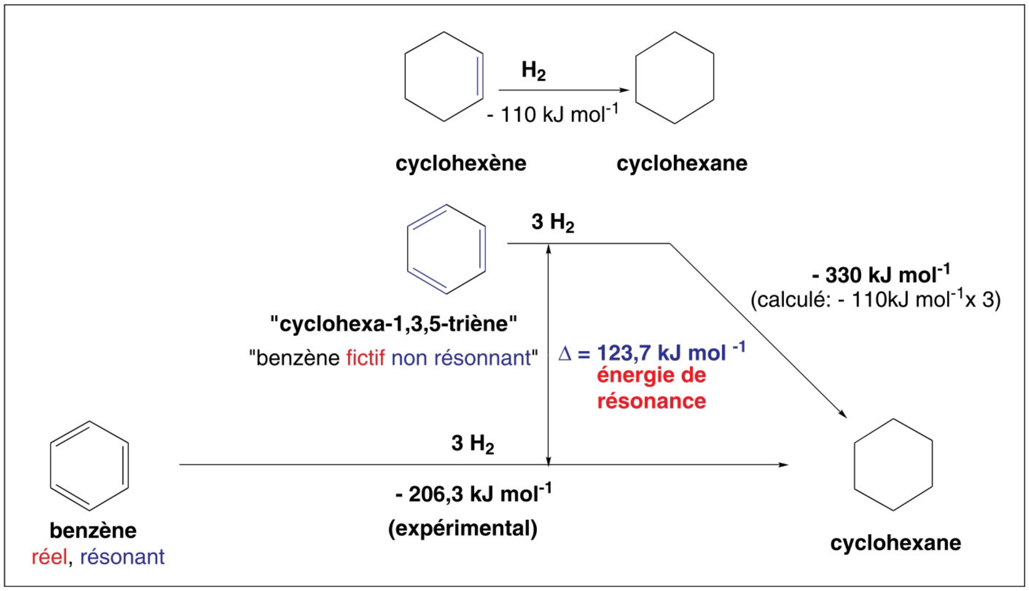


Schéma 5.27

Par exemple, dans la série du thiophène, pyrrole et furane (figure 5.26), les valeurs sont respectivement 120 kJ mol^{-1}, 100 kJ mol^{-1} et 62,3 kJ mol^{-1}, valeurs qui sont en accord avec les propriétés chimiques de ces composés : le thiophène réagit comme le benzène tandis que le furane a un faible caractère aromatique puisqu'il se comporte parfois comme un composé diènique (réactions d'additions). Ces différences sont liées aux configurations électroniques des hétéroéléments S, N et O et à leur électronégativité. Plus un élément est volumineux avec un numéro atomique Z élevé, comme le soufre dans cette série, plus les électrons de sa couche périphérique, ceux qui assurent les liaisons, sont moins retenus au noyau de l'atome. Cela assure une meilleure délocalisation des électrons du soufre et une plus forte aromaticité. Les électronégativités relatives de O (3,5), N (3) et S (3,5), expliquent aussi par l'effet inducteur électroattracteur *–I*, la plus difficile délocalisation des électrons dans le furane.

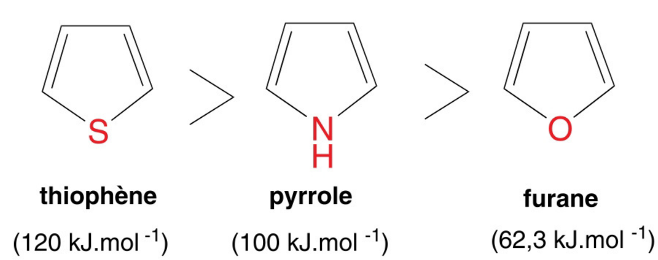


Figure 5.26

D'une manière générale, l'énergie de résonance est d'autant plus élevée que la molécule ou l'ion résonnant a des structures limites équivalentes **(ex : ion carboxylate, schéma 5.19)** ou en nombre important**.**

Note : Les valeurs des énergies de résonance peuvent varier d'un auteur à l'autre en raison des différentes techniques utilisées pour leurs calculs, mais elles restent proches.

5.6.12 – Orientations des réactions de substitution électrophile sur un benzène monosubstitué

Dans le cas du benzène monosubstitué, il est possible de prévoir l'orientation des attaques des réactifs électrophiles à partir de l'effet inducteur ou mésomère du groupe qui substitue le benzène.

Un réactif électrophile est soit une molécule qui possède un site à faible densité électronique, soit un ion chargé positivement (§ 6.8) comme le proton ou NO_2^+. Ce réactif attaque les sites les plus riches en électrons (à forte densité électronique) d'une autre molécule.

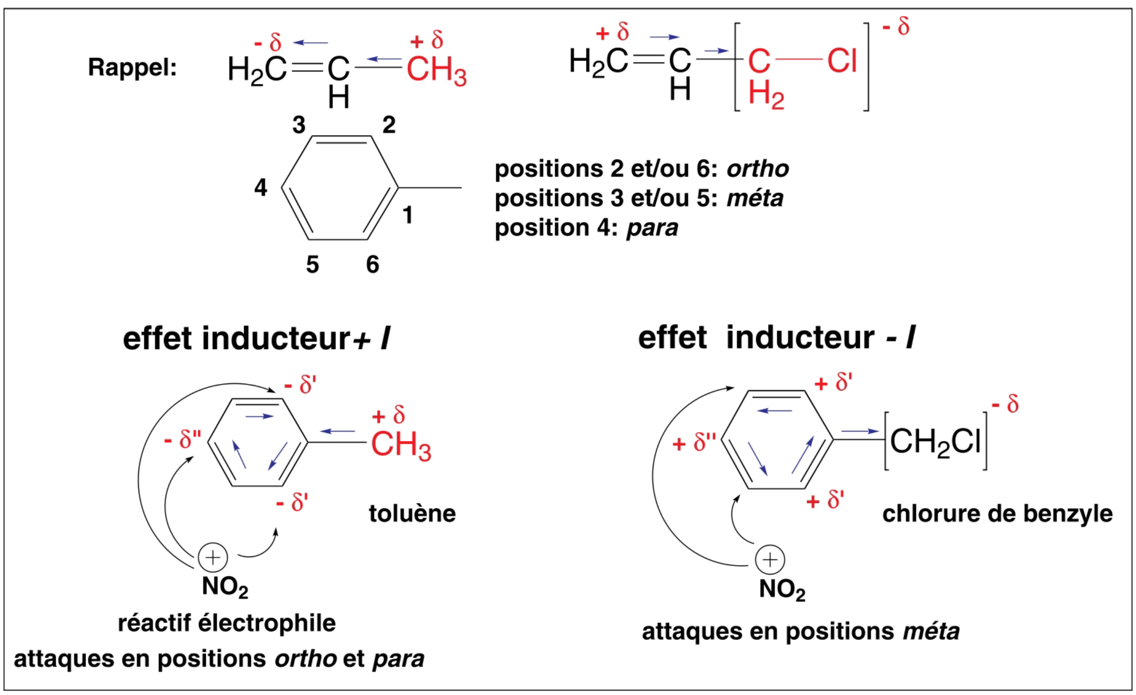


Figure 5.27

Dans le toluène, le groupe méthyle exerce **un effet inducteur** $+\boldsymbol{I}$, qui se transmet à travers les doubles liaisons du benzène en créant des dissymétries électroniques (figure 5.27). Il en résulte que certains atomes de carbone, en positions *ortho* et *para*, ont des densités électroniques relativement plus élevées que celles des carbones en positions *méta*. Elles sont symbolisées par -δ', -δ''. La somme des charges partielles négatives de ces carbones est égale à la charge positive portée par le groupe à effet inducteur électrodonneur $+\ I$, et dans ce cas, le groupe méthyle. L'attaque des réactifs électrophiles sera donc orientée sur les positions *ortho* et *para* à plus fortes densités électroniques.

Le phénomène s'inverse avec un substituant à **effet inducteur** – ***I*** comme le groupe chlorométhyle du chlorure de benzyle.

Les substituants à **effet mésomère** orientent aussi les attaques des réactifs électrophiles (schéma 5.28). Dans ce cas, les formes limites permettent de prévoir les densités électroniques des atomes de carbone du cycle. Ceux qui portent une charge positive dans les différentes formes limites auront une faible densité électronique et inversement pour ceux qui portent une charge négative.

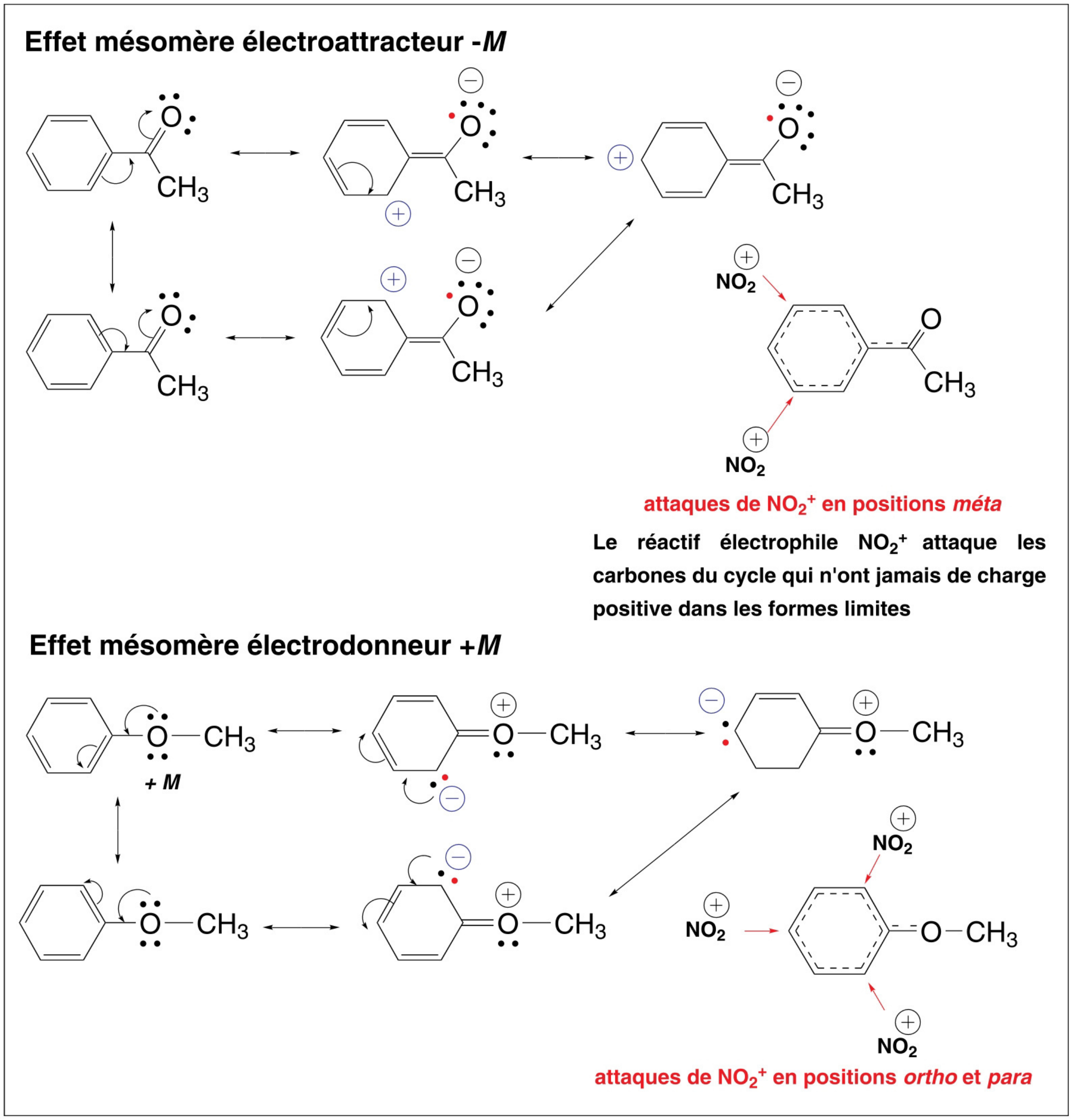


Schéma 5.28

L'acétophénone porte un groupe CO-CH_3 à **effet** $-\boldsymbol{M}$, les carbones en positions *ortho* et *para* portent une charge positive dans les formes limites de ce composé. Ce sont donc les atomes de carbone en position *méta*, de densité électronique relative plus élevée, qui seront attaqués le plus facilement par un réactif électrophile. L'effet inverse est observé avec le méthoxybenzène car le groupe O-CH_3 a un **effet** $+\boldsymbol{M}$. Les positions *ortho* et para seront attaquées par un réactif électrophile.

Remarque : Les flèches indiquant les attaques des réactifs électrophiles sur le benzène et ses dérivés sont trompeuses et à l'inverse de celles décrivant le mécanisme de substitution (schéma 6.18) : en effet, c'est toujours le réactif le plus riche en électrons (nucléophile), dans ce cas le benzène ou ses dérivés, qui peut apporter des électrons au réactif le plus pauvre en électrons (électrophile, ici l'ion NO_2^+), **et jamais l'inverse**.

5.7 Équation de *Hammett*

L'équation de *Hammett* permet de relier les constantes de vitesse d'une réaction donnée (ou les constantes d'équilibre pour les réactions réversibles) pour deux molécules de même espèce chimique (par exemple, acide benzoïque et ses dérivés monosubstitués par un groupe **Z**) aux effets électroniques, d'induction ou de champ du substituant **Z**. Elle est de la forme,

$$\log_{10} \frac{K_z}{K_0} = \rho\sigma$$

avec :

$\mathbf{K_o}$, constante de vitesse (ou d'équilibre) pour la réaction avec le composé non substitué (**Z** = H),

$\mathbf{K_z}$, constante de vitesse (ou d'équilibre) pour la réaction avec le composé substitué par le substituant **Z**,

ρ (rho) est un nombre qui est caractéristique d'une réaction donnée, et qui dépend de la sensibilité de la réaction aux effets électroniques, d'induction et de champ, et des conditions expérimentales dans lesquelles s'effectue la réaction,

σ est directement lié à la nature du substituant **Z** et caractérise son influence (électronique, induction, et champ) sur la vitesse de la réaction.

Lorsque l'équation de *Hammett* avec K_0 et K_Z, constantes d'équilibres, est appliquée à la réaction équilibrée d'ionisation de Z-Ph-COOH dans l'eau à 25 °C, ρ est, par convention, égal à 1.

$$\text{Z-}C_6H_5\text{-COOH} + H_2O \overset{K}{\rightleftharpoons} \text{Z-}C_6H_5\text{-COO}^{\ominus} + H_3O^{\oplus}$$

Dans ce cas, σ est égal au logarithme décimal du rapport des constantes d'équilibres K_z et K_0 et deux séries de valeurs sont expérimentalement définies σ_m et σ_p selon la position de **Z** sur le cycle (en *méta* ou *para*). L'équation de *Hammet* n'est pas utilisable pour les composés substitués en position *ortho*. Si les valeurs de σ sont positives ($K_z > K_0$), le substituant **Z** est un groupe électroattracteur, s'il est négatif, ($K_z < K_0$), le substituant **Z** est électrodonneur. Lorsqu'on connaît quelques valeurs de σ, on peut représenter log

K_Z / K_0. C'est une droite de pente ρ. Il est alors possible de définir la valeur de K_Z pour des réactions nouvelles.

Les valeurs de ρ négatives (pentes négatives) correspondent à des réactions favorisées par une augmentation de la densité électronique au site réactif et celles qui sont favorisées par une faible densité électronique au site réactif ont des valeurs de ρ positives.

Les valeurs de ρ sont connues pour environ 200 réactions. Cinq exemples sont donnés dans le schéma 5.29.

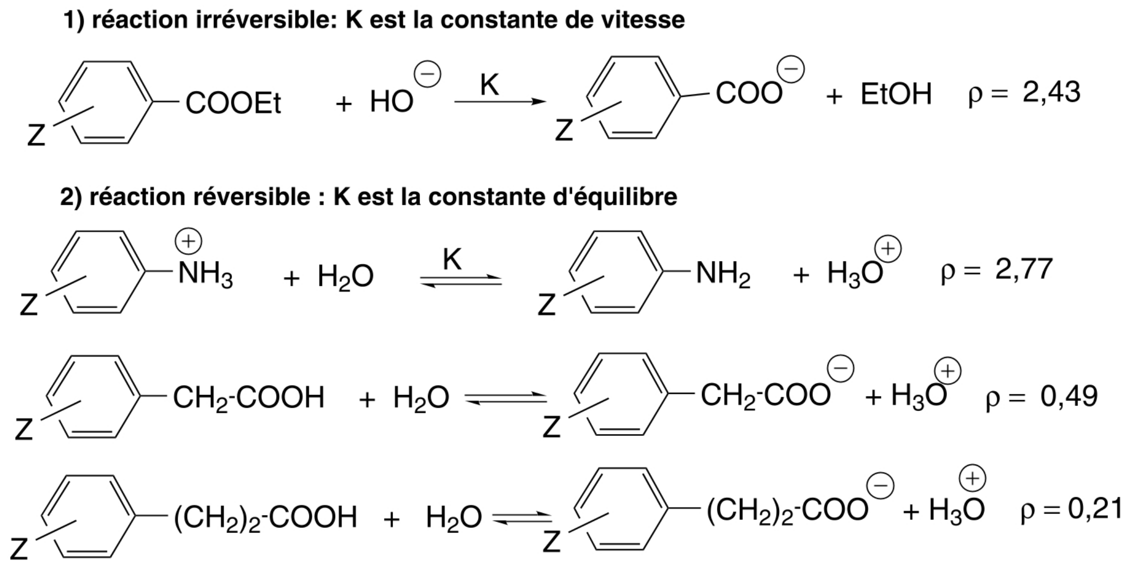


Schéma 5.29

Inversement, on peut définir la valeur de σ si les valeurs de K_o et K_z sont connues pour diverses réactions. Ces valeurs sont données pour quelques substituants **Z** classiques dans le tableau 5.8, et sont valables pour des réactions où les molécules d'une même série contenant **Z** subissent une attaque nucléophile, électrophile ou radicalaire selon un mécanisme semblable.

substituants	σ_m	σ_p	σ^+_m	σ^+_p	σ^-_p
-OH	+ 0,12	- 0,37	–	- 0,92	–
$-OCH_3$	+ 0,12	- 0,27	0,05	- 0,78	–
$-NH_2$	- 0,16	- 0,66	- 0,16	- 1,13	–
$-CH_3$	- 0,007	- 0,17	- 0,10	- 0,31	
-H	0	0	0	0	0
-Cl	+ 0,37	+ 0,23	+0,40	+0,11	–
$-CF_3$	+ 0,43	+ 0,54	+0,57	–	–
$-NO_2$	+ 0,71	+ 0,78	+0,73	+0,79	+1,27

note: selon les auteurs, ces valeurs peuvent varier légèrement.
Les valeurs non indiquées sont inconnues.

Tableau 5.8

Il existe des réactions pour lesquelles le site d'attaque est le cycle lui-même (comme les substitutions électrophiles § 8.2), dans ce cas, le groupe **Z** peut intervenir dans l'état de transition. Si une résonance est possible, la charge est délocalisée y compris dans **Z** (comme dans la réaction du schéma 5.30) ce qui conduit à deux nouvelles séries de σ affectés de signes positifs ou négatifs, σ^+ et σ^-. Si le groupe **Z** est électrodonneur $+$ ***M*** et la charge délocalisée de l'état de transition est positive, on utilise σ^+.

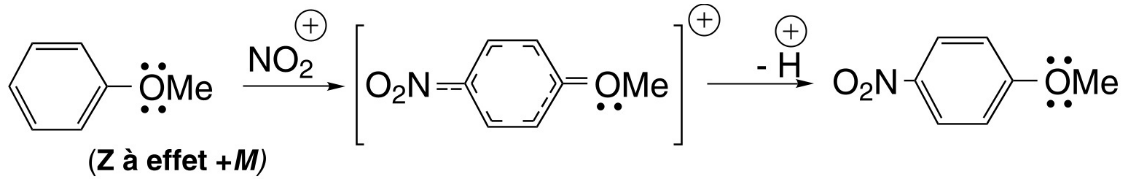


Schéma 5.30

Inversement, si **Z** est un groupe électroattracteur $-$***M*** et que la charge délocalisée de l'état de transition est négative, on utilise σ^- (cas plus rare). Les valeurs de $\sigma^+{}_m$ et $\sigma^+{}_p$ ainsi qu'une valeur de $\sigma^-{}_p$ sont indiquées dans le tableau 5.8.

5.8 Les liaisons hydrogènes

Lorsqu'un atome d'hydrogène est lié à un hétéroatome très électronégatif comme l'oxygène, l'azote ou le fluor, et à un moindre degré avec le chlore ou le soufre, l'effet inducteur $-$***I*** de cet hétéroatome a pour résultat de rendre l'**hydrogène acide** ce qui correspond à l'**établissement d'une charge partielle positive**. Cette charge lui permet de créer des associations moléculaires ou intramoléculaires, dues à des interactions électrostatiques, appelées **liaisons hydrogènes** avec des hétéroéléments porteurs d'une charge partielle négative, oxygène, azote, fluor. C'est ce qui explique les associations moléculaires de l'eau, des alcools, de l'acide fluorhydrique, mais aussi de l'ammoniac (figure 5.28).

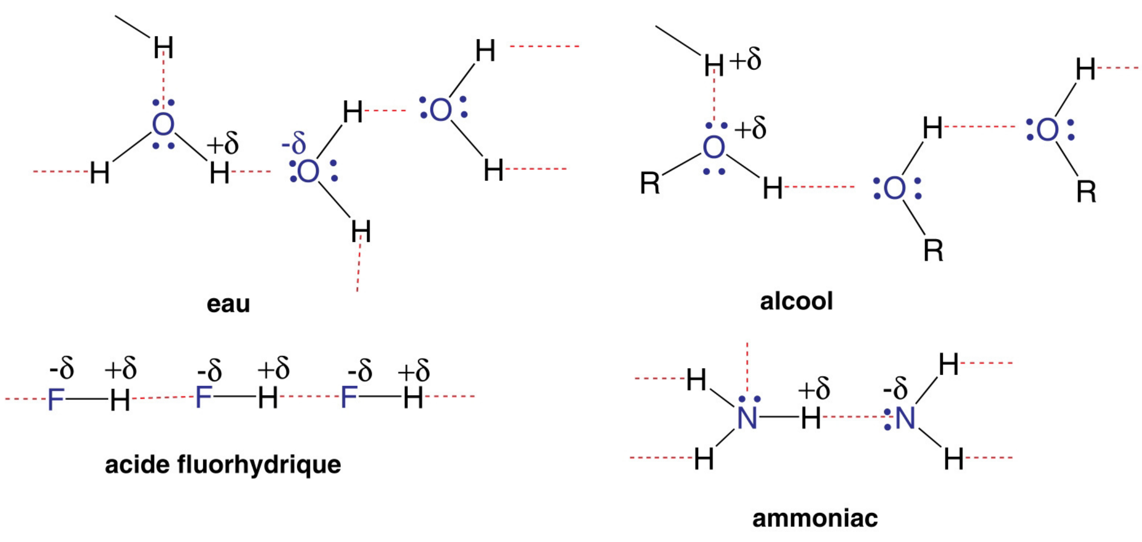


Figure 5.28

Si on considère la liaison **Y**-H où **Y** est un atome électronégatif, plus cette électronégativité sera élevée, et plus la charge partielle positive portée par l'hydrogène sera importante. Dans la mesure où l'atome d'hydrogène est petit, la charge est « concentrée » et la force électrostatique importante. De même, la « concentration » de la charge partielle négative est d'autant plus importante pour les éléments électronégatifs que l'atome correspondant a un faible volume, ce qui est le cas de F, O et N, et explique les très faibles liaisons hydrogènes avec le chlore pourtant d'électronégativité proche de celle de l'azote mais de volume atomique plus élevé.

L'énergie d'une liaison hydrogène est nettement plus faible qu'une liaison normale interatomique et inférieure à 41,84 kJ mol^{-1}, valeur la plus élevée correspondant à la liaison de ce type entre molécules d'acide fluorhydrique H-F---H-F-. D'autres valeurs peuvent être données : HO---H (29,29 kJ mol^{-1}), HN---H (8,37 kJ mol^{-1}). Ces énergies de liaison expliquent la raison pour laquelle des composés analogues comme l'eau, H_2O, et l'acide sulfhydrique, H_2S, présentent une différence de points d'ébullition conséquente, respectivement 100 °C et – 60 °C : en effet, l'acide sulfhydrique est un gaz à 25 °C. Les molécules d'eau sont associées par des liaisons hydrogènes tandis que celles d'acide sulfhydrique ne le sont pas. Pour que l'eau passe à l'état gazeux, il est donc nécessaire de rompre les liaisons hydrogènes ce qui suppose un apport d'énergie donc un point d'ébullition plus élevée. Cette remarque est valable aussi pour les alcools et thiols de faibles masses.

Ce type de liaisons joue un rôle important dans l'ionisation des molécules d'halogénures d'alkyles RX par les alcools polaires protiques R'OH dans la première partie du mécanisme de substitution nucléophile S_N1 (§ 8.1.3) bien que les énergies de ces liaisons O-H---X soient très faibles puisque formées entre OH et des halogènes dont les volumes sont importants (sauf pour le fluor).

Des liaisons hydrogènes peuvent se créer avec les carbones hybridés « sp^2 » et « sp^3» car dans ces cas, l'électronégativité des carbones impliqués augmente.

Quelques exemples de liaisons hydrogènes intramoléculaires sont donnés dans le schéma 5.31.

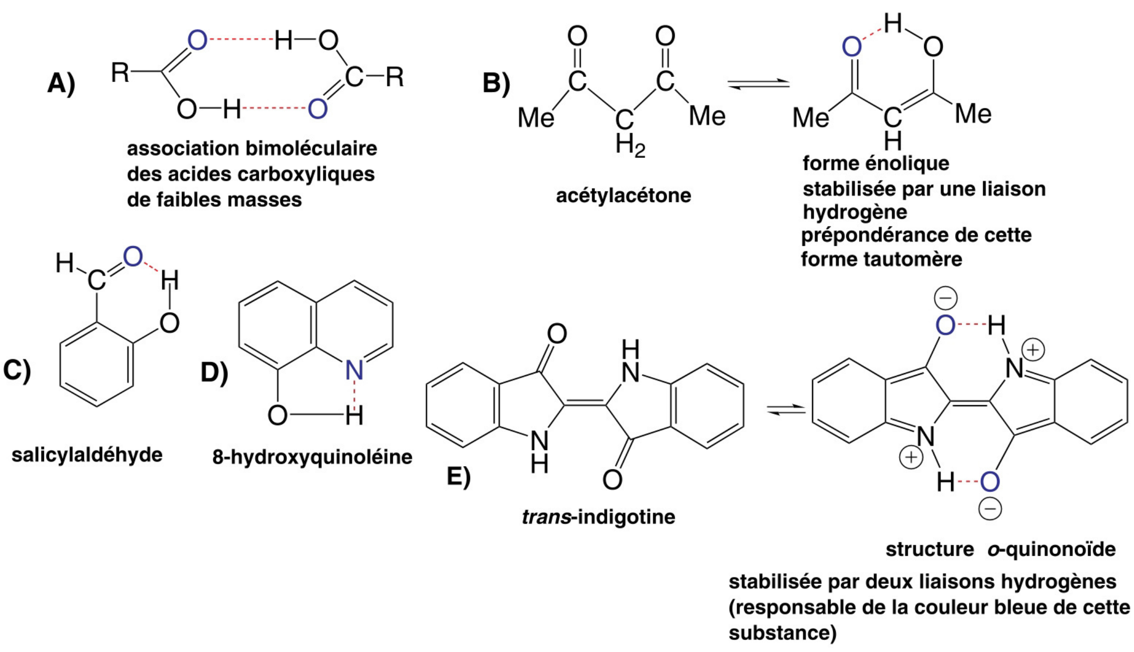


Schéma 5.31

Les acides carboxyliques de faibles masses, comme l'acide acétique, existent à température ordinaire sous forme de dimères (**A**). Les molécules sont retenues entre elles par deux liaisons hydrogènes : celles-ci doivent être rompues pour passer à l'état gazeux ce qui explique une valeur anormalement élevée des points d'ébullition de ces composés.

Certains composés β-dicarbonylés comme l'acétylacétone (**B**), l'acétoacétate d'éthyle, CH_3-CO-CH_2-COOEt, ou le malonate d'éthyle, $CH_2(COOEt)_2$ sont en équilibre chacun avec une forme énolique qui est stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire, ce qui la rend prépondérante.

Le salicylaldéhyde (**C**) et les sels de l'acide salicylique présentent des liaisons hydrogènes intramoléculaires qui stabilisent leurs structures, au même titre que la 8-hydroxyquinoléine (**D**).

La conjugaison de nombreuses doubles liaisons absorbe une partie de la lumière donnant une couleur au composé correspondant. Dans le cas de l'indigotine qui existe sous formes *cis* (non représentée) et *trans* **(E)** qui est en équilibre avec une forme stabilisée par deux liaisons hydrogènes, cette dernière présente de nombreuses doubles liaisons conjuguées, ce qui lui donne une coloration bleue indigo caractéristique.

Enfin, les liaisons hydrogènes ont un rôle prépondérant dans les conformations de nombreuses molécules d'origine naturelles comme les acides nucléiques.

Chapitre 6

Entités réactives

Sommaire :

6.1 La réaction

Représentée sous forme d'une équation chimique, elle est le résultat physique et chimique de la mise en présence de **réactifs (ou réactants)** qui, en raison de l'antagonisme des fonctions qu'ils portent chacun, réagissent entre eux, pour créer de nouvelles molécules, sous l'influence ou non d'effets physiques (chaleur, rayonnement), et avec l'aide ou non d'un catalyseur (§ 6.4).

Certaines réactions sont des transformations chimiques ou physiques d'une seule molécule de structure donnée en une nouvelle (ex : réarrangements intramoléculaires), ou en des composés de plus faibles masses (ex : décompositions sous l'effet de la chaleur).

Quand les produits d'une réaction sont formés par une simple collision entre les réactants, sans qu'il se forme de composés intermédiaires, ce qui est très rare, la réaction est dite **élémentaire**. Si, au contraire, la réaction s'effectue *via* diverses étapes, durant lesquelles sont produites des entités intermédiaires réactives (carbocations, carbanions, radicaux, carbènes, nitrènes...), souvent difficilement isolables, et dont l'existence très courte n'est démontrée, dans la plupart des cas, qu'en utilisant des techniques physicochimiques, ou par piégeages, la réaction est dite **complexe**. C'est le cas le plus général en chimie organique. Dans ce cas, l'écriture de la réaction où ne sont indiqués que les différents réactifs de départ et les produits finaux séparés par une flèche est insuffisante puisque cette écriture est seulement le bilan de plusieurs réactions où se forment et interviennent des entités réactives. Il existe alors un **mécanisme réactionnel**.

Pour déterminer les mécanismes réactionnels impliqués dans une réaction complexe donnée, les principales méthodes utilisées sont :

– les études cinétiques qui enregistrent l'augmentation ou la diminution de la vitesse de formation des produits finaux en fonction des concentrations en chaque réactant, de la polarité du solvant, de la température, de la pression, du rayonnement,

– l'identification des produits dits secondaires (composés en faibles quantités à côté des produits principaux de la réaction) qui peuvent donner des indications sur des intermédiaires possibles,

– la détection par des techniques physicochimiques de la présence d'intermédiaires réactionnels (par exemple, la présence de radicaux par la résonance paramagnétique électronique ou RPE),

– le piégeage des entités intermédiaires, en additionnant au milieu un réactif qui leur est très spécifique. Ce réactif réagira avec l'entité intermédiaire en formant un nouveau composé facilement identifiable, et par piègeage de cet intermédiaire, il conduira à l'inhibition de la réaction étudiée,

– l'étude de la stéréochimie des composés formés en fonction de celle des réactants,

– l'étude de l'influence de la polarité des solvants : les réactions qui ont pour intermédiaires des composés ioniques se font plus facilement dans les solvants polaires. Lorsque les intermédiaires sont des radicaux, le milieu a, dans la plupart des cas, moins d'importance,

– l'utilisation de molécules marquées avec des isotopes comme le deutérium ^{2}H ou le tritium (radioactif) ^{3}H, pour l'hydrogène, ou le carbone ^{13}C ou ^{14}C (radioactif) à la place de ^{12}C pour « suivre » le devenir de certains atomes dans le déroulement de la réaction.

Un autre caractère d'une réaction est son caractère **réversible**, (réaction équilibrée) ou **irréversible**. Dans le premier cas, la réaction peut avoir lieu de gauche à droite ou de droite à gauche ; son orientation dépend de la loi d'action de masse (voir cours de chimie générale), c'est-à-dire des proportions de chacun des réactifs au début de la réaction et des conditions opératoires (température, pression) mais non des catalyseurs qui n'agissent que sur la vitesse de la réaction. Ce type de réaction est caractérisé par une double flèche inversée. Le cas le plus classique est l'estérification des acides en milieu acide. Le retrait d'un composé intervenant dans l'équilibre par une technique classique, par exemple, la distillation continue, permet d'orienter la réaction vers la formation du produit extrait du milieu réactionnel.

Les réactions irréversibles sont caractérisées par une flèche unique dirigée de gauche à droite. Les produits formés dans ce type de réaction ne peuvent plus réagir l'un sur l'autre dans les conditions normales de cette réaction.

6.2 Le milieu réactionnel

La plupart des réactions en chimie organique se font mieux en **milieu homogène** (une seule phase, le plus souvent liquide), les réactants étant en solution dans un solvant. Ces conditions facilitent les interactions entre réactants. Toutefois, dans certains cas, l'utilisation de composés insolubles dans les solvants organiques, le plus souvent minéraux, oblige à effectuer la réaction **en milieu hétérogène** (plusieurs phases, le plus souvent deux, un solide et un liquide). Dans ce cas, la réaction ne peut avoir lieu qu'à la surface du solide. Afin d'augmenter la surface de contact avec les autres réactants, ces réactants solides sont réduits en poudres très fines. Parfois, ils sont déposés sous forme de couche monomoléculaire sur des supports solides inertes (ex : carbonate d'argent, oxydant solide déposé sur de la célite, terre de diatomées inerte chimiquement).

Certaines réactions se font par chauffage de mélanges de composés en poudre, sans solvant, à sec.

Peu de réactions en chimie organique ont lieu en phase gazeuse. Toutefois, certaines oxydations ont lieu par passage de vapeurs sur un composé solide chauffé.

Les réactifs gazeux réagissent très souvent par barbotage dans une solution du second réactif. Certaines réactions comme l'hydrogénation nécessitent l'emploi de « bombes » en acier inoxydable, lesquelles contiennent le composé à hydrogéner en solution dans un solvant, et parfois un catalyseur. Elles sont reliées par un tube d'acier à une bouteille d'hydrogène munie d'un manomètre.

Dans ces réactions, la pression peut être de un à quelques bars, mais dans certains cas, peut largement dépasser 100 bars.

En solution, le milieu peut être neutre, basique ou acide.

Il est rendu basique par l'addition de bases minérales ou organiques. Les bases minérales les plus employées sont les hydroxydes et carbonates alcalins et les bases organiques, la pyridine, C_5H_5N et la triéthylamine, Et_3N, parmi de nombreuses autres. Dans ce dernier cas, lorsqu'elles sont liquides comme celles indiquées, elles peuvent servir de solvants.

Le milieu est rendu acide par addition d'acides minéraux dans un solvant dans lequel ils sont miscibles (eau, alcools), ou organiques (comme l'acide acétique CH_3COOH qui peut servir de solvant, ou l'acide *para*-toluènesulfonique, p-$CH_3C_6H_4SO_3H$, composé solide soluble dans de nombreux solvants organiques et ajouté en faibles quantités comme catalyseur acide).

Souvent, les réactions nécessitent l'absence de contact avec l'oxygène de l'air afin d'éviter des réactions d'oxydations inopinées d'un réactant ou d'un composé final. Elles sont alors réalisées sous atmosphère inerte. Dans ce cas, un barbotage d'azote ou d'argon, est mis en œuvre.

Lorsqu'un rayonnement UV (utraviolet) est nécessaire, la réaction est effectuée dans un appareil en quartz (silice pure) car le verre de laboratoire absorbe en partie ce rayonnement.

Afin d'augmenter le contact entre réactants et de rendre homogène le milieu réactionnel, une agitation réalisée par un appareil est nécessaire.

L'utilisation des microondes peut être utile dans certains cas, car elle augmente la fréquence des chocs intermoléculaires et, par conséquent, la vitesse des réactions.

6.3 Les solvants

Parmi les solvants employés couramment en chimie organique, on distingue les solvants **polaires protiques** et **aprotiques**, les solvants **peu polaires** ou **semi-polaires** et les solvants **non polaires** ou **apolaires**.

Les solvants polaires ont une structure moléculaire qui présente un moment dipolaire élevé ce qui facilite la solubilisation des molécules polaires (molécules présentant un dipôle) par associations intermoléculaires entre dipôles. Si leur fonction est susceptible de former des liaisons hydrogènes, voire de libérer un proton dans certaines réactions, le solvant est dit **protique**. Dans le cas contraire, le solvant polaire est **aprotique**.

Les solvants polaires protiques sont nécessaires pour effectuer des réactions qui nécessitent l'ionisation d'une liaison C-**Y** très polarisée où **Y** exerce un effet électroattracteur -*I* (voir mécanisme S_N1 et E1). (§ 8.1.3 et 11.3). Le solvant forme des liaisons hydrogènes (§ 5.8) avec **Y** ce qui facilite l'ionisation. Les plus classiques sont indiqués ci-après.

H—O—H

eau (Eb : 100°C)

H—O—CH_3

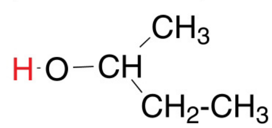
méthanol (Eb : 65°C)

H—O-CH_2-CH_3

éthanol (Eb : 78°C)

H—O-CH_2-CH_2-CH_3

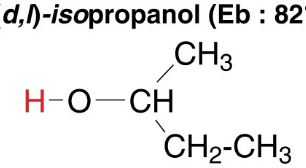
***n*-propanol (Eb : 97°C)**



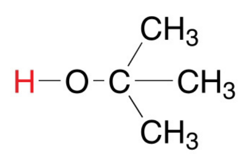
(*d,l*)-*iso*propanol (Eb : 82°C)

H—O-CH_2-$(CH_2)_2$-CH_3

***n*-butanol (Eb : 118°C)**



(*d,l*)-*s*-butanol (Eb : 99°C)



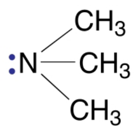
***t*-butanol (Eb : 83°C)**

CH_3COOH

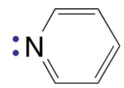
acide acétique (Eb : 118°C)

Comme les solvants polaires protiques, **les solvants polaires aprotiques** sont d'excellents solvants, et, en particulier, le diméthylformamide, DMF, et le diméthylsulfoxyde, DMSO, dans la mesure où les composés organiques, pour leur majorité, présentent

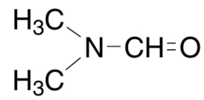
un moment dipolaire. Certains sont basiques comme la pyridine et la triéthylamine. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, ils peuvent intervenir dans les réactions comme catalyseurs en prenant part au mécanisme réactionnel. Ils sont présentés ci-après.



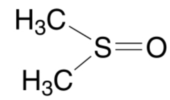
triéthylamine (Eb : 89°C)



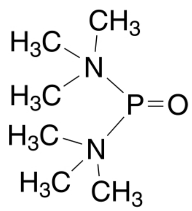
pyridine (Eb : 115°C)



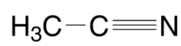
diméthylformamide ou DMF (Eb : 153°C)



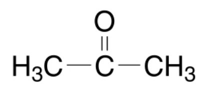
diméthylsulfoxyde ou DMSO (Eb : 189°C)



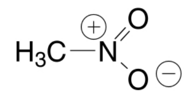
hexaméthylphosphotriamide ou HMPT (Eb : 232°C / 740 mm Hg)



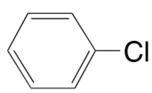
acétonitrile (Eb : 81°C)



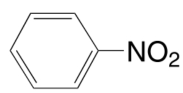
acétone ou propanone (Eb : 56°C)



nitrométhane (Eb : 102°C)



chlorobenzène (Eb : 130°C)

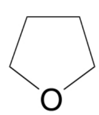


nitrobenzène (Eb : 210°C)

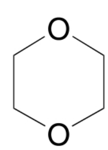
Les solvants semi-polaires sont des composés qui ont un moment dipolaire peu élevé. Ils sont tous aprotiques. Certains ont un rôle de base de *Lewis* en raison de la présence d'hétéroéléments comme l'oxygène, qui leur confère des propriétés de bases de *Lewis*, comme le diéthyl éther ou le tétrahydrofurane ou THF : ils s'associent avec les acides de *Lewis* pour former des sels au sens de *Lewis* comme avec le trifluorure de bore BF_3, ou des complexes avec les organomagnésiens, par exemple : RMgX, 2 Et_2O.

C_2H_5-O-C_2H_5

diéthyl éther (Eb : 35°C)



tétrahydrofurane ou THF (Eb : 66°C)



1,4-dioxane (Eb : 101°C)

$CH_3COOC_2H_5$

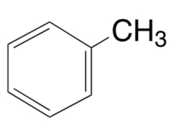
acétate d'éthyle (Eb : 77°C)

$HCCl_3$

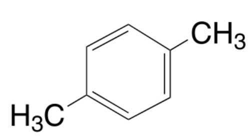
chloroforme (Eb : 61°C)

CH_2Cl_2

dichlorométhane ou chlorure de méthylène (Eb : 39°C)



toluène (Eb : 110°C)



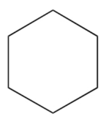
***p*-xylène (Eb : 138°C)**

Les solvants non polaires ou apolaires correspondent à des molécules qui ne présentent pas de moment dipolaire permanent en raison de leurs structures symétriques

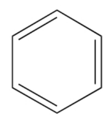
comme le benzène ou le tétrachlorure de carbone, ou un moment dipolaire très faible comme les alcanes, pentane, hexane ou heptane. Elles solubilisent plutôt des molécules non polaires.

carbures saturés: ***n*-pentane** : C_5H_{12} (Eb : 36°C), ***n*-hexane**, C_6H_{14} (Eb : 69°C), ***n*-heptane** (Eb : 98°C),

éthers de pétrole: mélanges en quantités varées d'alcanes indiqués ci-dessus



cyclohexane(Eb : 81°C)



benzène (Eb : 79°C)
(composé très toxique,
souvent remplacé par le toluène)

CCl_4

tétrachlorure de carbone (Eb: 76°C)

Le benzène n'est plus utilisé dans les laboratoires en raison de sa haute toxicité. Il est remplacé par ses dérivés méthylés comme le toluène ou le xylène, moins toxiques.

6.4 Les catalyseurs (notion plus développée au § 7.3)

Un catalyseur est une substance minérale ou organique qui participe à une réaction en favorisant chimiquement la formation d'intermédiaires réactionnels (ex : additions d'acides ou de bases), ou physiquement, en permettant de meilleurs contacts entre réactants (nickel dans le processus d'hydrogénation des alcènes), ce qui diminue l'énergie d'activation qui aurait été nécessaire pour effectuer cette réaction en son absence, et **augmente sensiblement la vitesse**. **Le catalyseur n'influe pas sur le résultat chimique de la réaction**, tant sur la nature des produits formés que sur les rendements. Le catalyseur n'influe pas sur la composition du mélange de produits à l'équilibre.

L'action d'un catalyseur est réversible. Par exemple, le palladium qui catalyse certaines hydrogénations peut servir aussi pour des déshydrogénations.

Le catalyseur est entièrement présent en quantité et en qualité en fin de réaction. Dans le cas de catalyseurs solides insolubles dans le solvant et parfois très coûteux, (ex : nickel de *Raney*, palladium), ils peuvent être récupérés par filtration, et, après lavage, réutilisés pour une nouvelle réaction. Très souvent, pour des raisons expérimentales, le catalyseur est perdu (ex : acides, alcoolates alcalins,...).

Les quantités de catalyseur ajoutées à une réaction sont théoriquement très inférieures à la stœchiométrie de la réaction. C'est souvent exact pour les catalyseurs acides (ex : acides minéraux ou organiques), basiques (hydroxydes alcalins, bases de *Lewis* comme la pyridine ou la triéthylamine), ou minéraux (acides de *Lewis* comme $AlCl_3$, $ZnCl_2$, ou les métaux finement divisés, nickel ou palladium). Par contre, les catalyseurs organiques comme les alcoolates peuvent, dans certains cas, être ajoutés au milieu réactionnel en quantités stœchiométriques afin qu'un réactif soit entièrement transformé en une entité réactive avant l'addition du second réactif.

Il est possible aussi que le solvant serve de catalyseur comme la pyridine ou l'acide acétique.

Les catalyseurs peuvent être biologiques. C'est le cas des enzymes qui facilitent par leurs structures les interactions entre divers composés biologiques ou non.

6.5 Les réactifs nucléophiles

Un réactif est dit nucléophile **s'il est capable d'apporter un doublet d'électrons pour créer une liaison covalente**, soit avec un atome déficitaire en électrons comme le proton H^+, soit avec un atome d'un centre dit électrophile d'une molécule.

Les réactifs nucléophiles (rassemblés pour les plus classiques dans la figure 6.1) contiennent dans leurs structures moléculaires, soit **une charge négative (anion)** portée par un hétéroatome (ex : ion hydroxyde HO^-, ion alcoolate R-O^-, ion thiolate R-S^-, ion cyanure CN^-, ion amidure NH_2^-, ion azoture N_3^-), ou par un atome de carbone (carbanion R_3C^-), soit **un ou plusieurs sites à forte densité électronique** tels que les hétéroatomes (O, N, S, ...) dans les éthers, R-O-R', amines, RNH_2, RNHR' ou R-N(R')-R , thioéthers, R-S-R', phosphines, R_3P, qui portent des doublets d'électrons libres (ou non liants) et qui sont alors appelés **bases de *Lewis*** dans la mesure où elles sont capables de retenir un proton pour former un acide conjugué dans un équilibre acido-basique ou de former un « sel »au sens de *Lewis* avec un acide de *Lewis*.

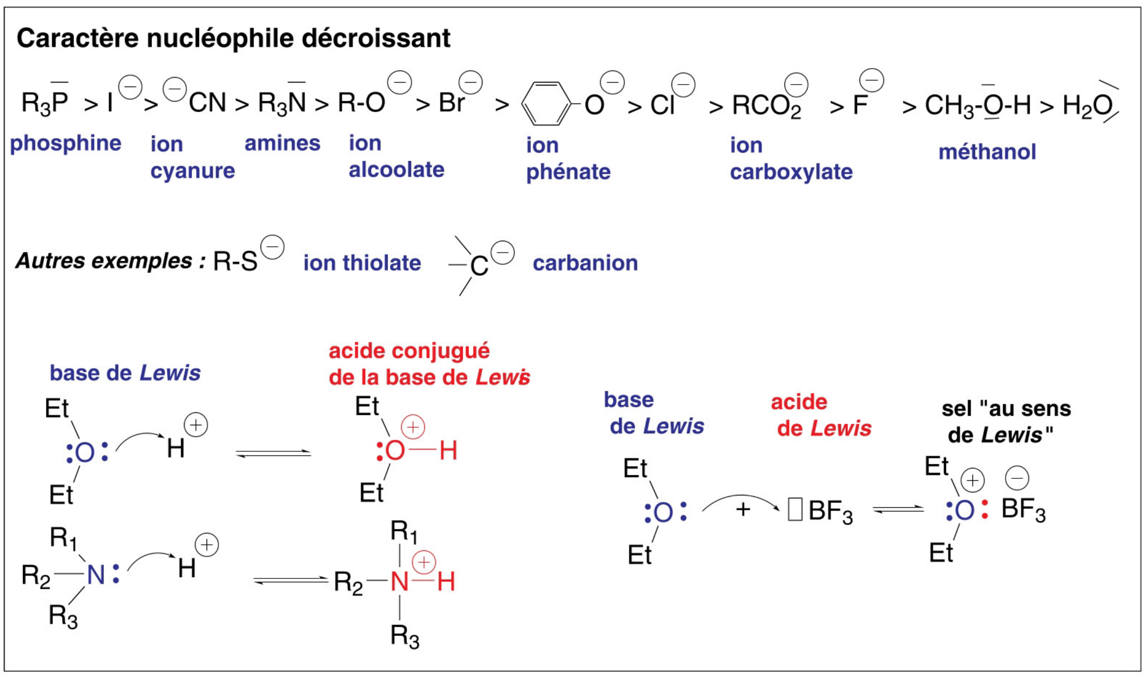


Figure 6.1

6.6 Les centres nucléophiles ou sites nucléophiles

Chaque site à **forte densité électronique** dans une molécule est considéré comme centre ou site nucléophile. Il s'agit, en particulier, de l'azote des amines, de l'oxygène des fonctions alcools ou éthers, du soufre des thiols ou thioéthers, mais aussi des doubles et triples liaisons. Il peut s'agir aussi d'un atome chargé négativement comme un carbanion.

6.7 Le caractère nucléophile et le caractère basique d'une fonction

On utilise le terme « caractère nucléophile » pour une fonction, lorsque ses réactions font intervenir des doublets d'électrons non liants de ses hétéroéléments ou les électrons

π de ses doubles liaisons, hors des équilibres acido-basiques dans lesquels intervient un proton. Par exemple, l'oxygène des alcools leur confère à la fois un caractère nucléophile, par leurs réactions avec des entités portant des charges positives comme les carbocations dans la formation des éthers-oxydes, R-O-R', et un caractère basique dans leurs équilibres acido-basiques en présence d'un acide fort (schéma 6.1).

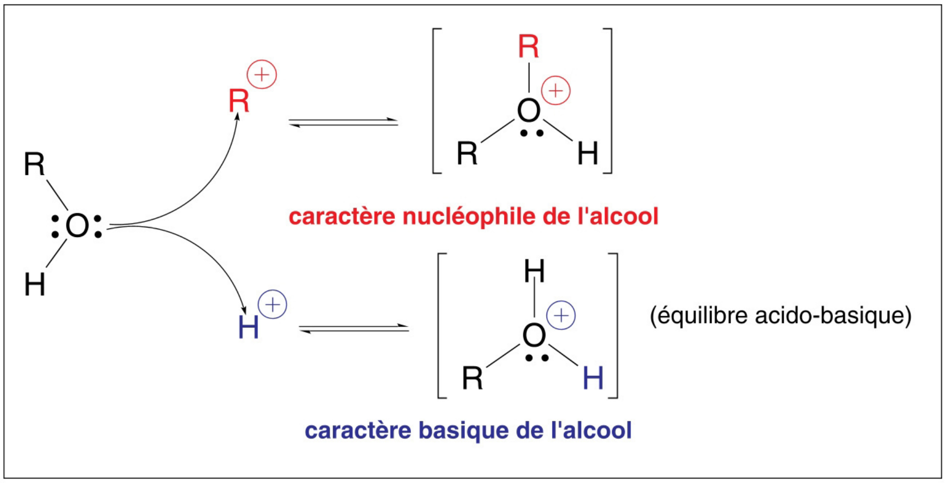


Schéma 6.1

Les amines ont à la fois, un fort caractère nucléophile car de nombreuses réactions débutent par une attaque d'un site électrophile par le doublet libre de l'azote, et aussi, un fort caractère basique, puisqu'elles forment avec les acides, des sels comme les chlorhydrates ou sulfates qui sont des composés stables (schéma 6.2).

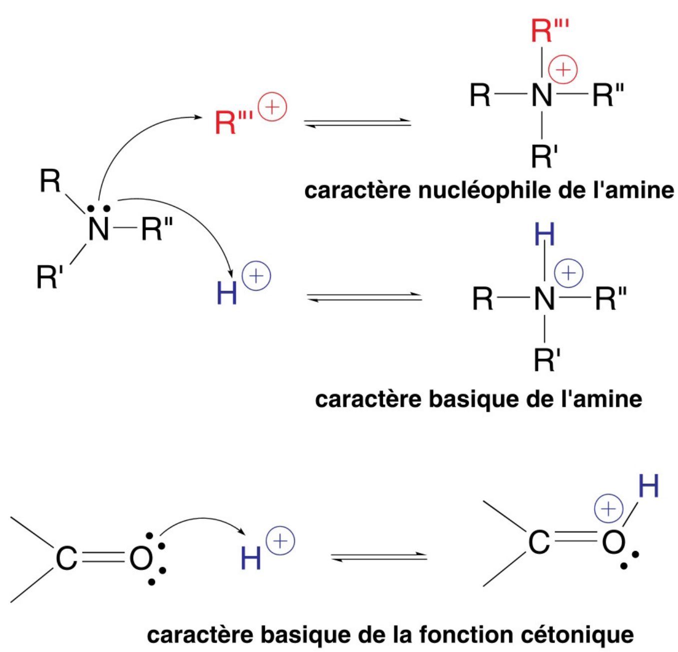


Schéma 6.2

L'oxygène d'une fonction carbonylée a un caractère basique dans la mesure où il peut retenir un proton. Par contre, et malgré la présence d'une double liaison, son

caractère nucléophile est inexistant. Les groupes chargés positivement, groupes électrophiles, comme les carbocations, n'attaquent pas cet oxygène.

6.8 Les réactifs électrophiles

A l'inverse des réactifs nucléophiles, les réactifs électrophiles sont **pauvres en électrons**. Ils ont un déficit électronique. Ils acceptent un doublet d'électrons pour former une liaison covalente avec un atome à forte densité électronique, un centre nucléophile. Dans certains cas, il ne se forme qu'une liaison de coordination (dans le cas d'électrophiles dérivés de métaux ou du bore).

Hors le proton H^+, les réactifs électrophiles contiennent une charge positive portée par un hétéroélément (ex : $NO_2{}^+$, Br^+, R-N=N$^+$...), un carbone (carbocation, R_3C^+), ou bien un site à faible densité électronique comme l'aluminium dans $AlCl_3$, le zinc dans $ZnCl_2$, sels dans lesquels l'ion métallique a une lacune électronique (une case quantique vide). On peut y ajouter BF_3. Ces composés métalliques et BF_3 sont appelés **acides de *Lewis***. Ils jouent un rôle important dans de nombreuses réactions comme catalyseurs (schéma 6.3).

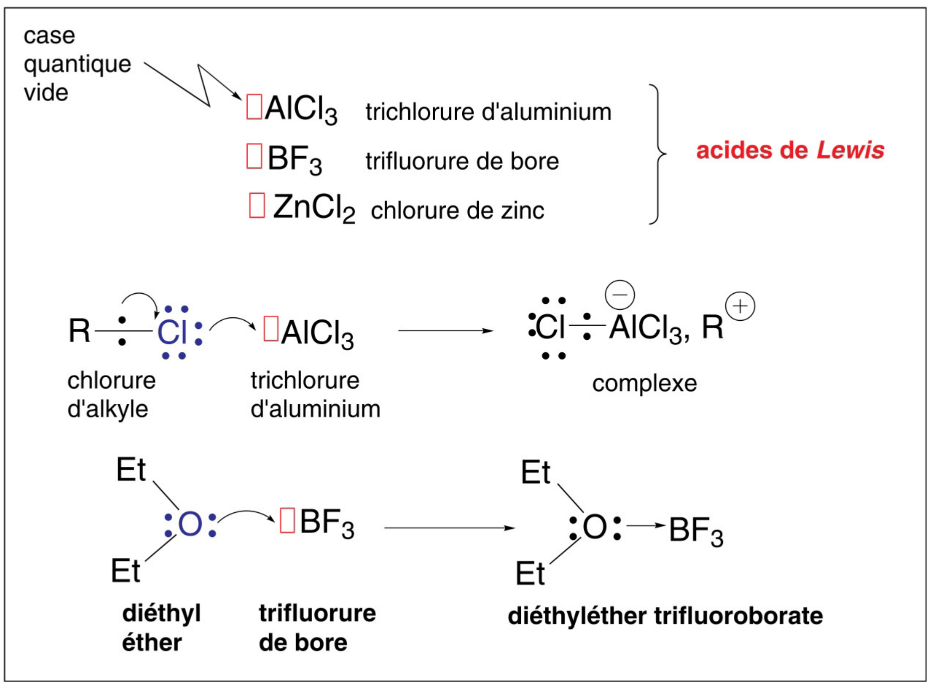


Schéma 6.3

Le proton H^+, réactif électrophile est apporté par des acides minéraux forts HBr, HCl, H_2SO_4, mais aussi par des acides organiques comme l'acide acétique, CH_3COOH, les acides benzène sulfoniques (ex : acide *para*-toluène sulfonique *p*-CH_3-C_6H_4-SO_3H), parmi d'autres.

6.9 Les centres ou sites électrophiles

L'atome de carbone des fonctions carbonylées >C=O et thiocarbonylées >C=S (cétone, aldéhyde, ester, amide et leurs analogues soufrés) ou celui de la fonction nitrile, -C≡N et des imines >C=N- représente un centre électrophile en raison de son déficit électronique résul-

tant de la présence d'un atome électronégatif, l'oxygène, le soufre ou l'azote, dans la fonction. Cet atome de carbone est donc facilement attaqué par les réactifs nucléophiles. Il en est de même des carbones liés à un groupe à fort effet inducteur électroattracteur $-I$, comme **les groupes partants (ou sortants) :** groupes **mésylate**, $CH_3SO_3^-$, **triflate**, $CF_3SO_3^-$, **tosylate**, p-CH_3-C_6H_4-SO_3^-, et **les halogènes** X^- (sauf le fluor), qui ont aussi une **aptitude nucléofuge** élevée (voir substitution nucléophile S_N2 § 8.1) (schéma 6.4).

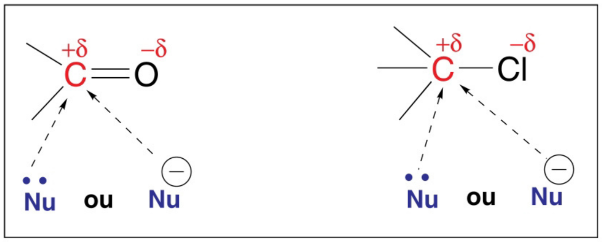


Schéma 6.4

6.10 Les entités chimiques résultant de la rupture d'une liaison

La rupture d'une liaison covalente entre un carbone et tout autre élément y compris un autre atome de carbone, peut s'effectuer de manière **homolytique** ou **hétérolytique**.

Dans le premier cas, lorsque la rupture est **homolytique**, donc **homolyse de la liaison**, chaque atome participant à la liaison reprend l'électron qu'il avait mis en commun en formant la liaison de covalence : il en résulte deux entités réactives **<u>non chargées</u>** appelées **radicaux libres** (schéma 6.5).

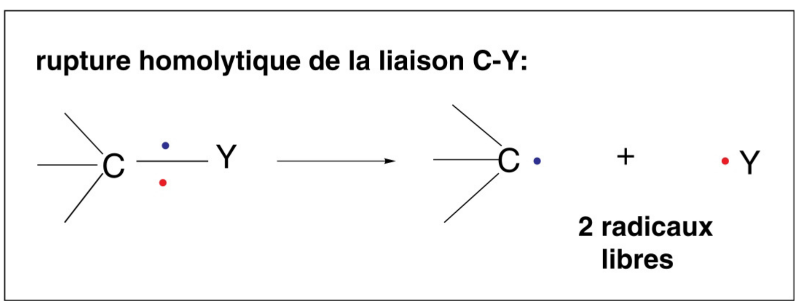


Schéma 6.5

Dans le second cas, rupture **hétérolytique** d'une liaison ou **hétérolyse** (schéma 6.6), l'atome le plus électronégatif emporte avec lui le doublet de liaison, il acquiert ainsi une charge négative, et l'autre, une charge positive. Les entités carbonées chargées ainsi formées sont respectivement un **carbanion ou un carbocation** selon que l'atome de carbone est chargé négativement ou positivement. Elles sont accompagnées de **contre-ions** $\mathbf{Y^+}$ (souvent des cations métalliques) ou $\mathbf{X^-}$ (des anions).

En fait, les liaisons C-Na, C-K ou C-Li sont le plus souvent, dès leurs formations, des liaisons ioniques avec un caractère covalent plus ou moins important en fonction du milieu (C-Na et C-K ont un fort caractère ionique, par contre, C-Li a souvent un fort caractère covalent). Les solvants très polaires favorisent le caractère ionique de ces liaisons.

6.11 Les carbocations ou ions carbonium

Ce sont des groupes organiques dont l'un des atomes de carbone porte une charge positive : elle résulte de la perte d'un électron lors de l'**hétérolyse** d'une liaison avec un groupe partant (ou sortant) (schémas 6.6 et 6.7).

Ce sont des **réactifs électrophiles**.

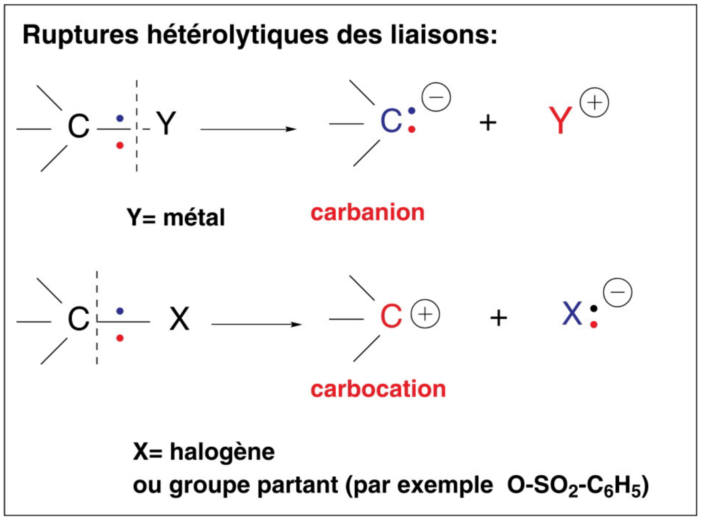


Schéma 6.6

6.11.1 – Structure

Les trois liaisons du carbone chargé positivement se situent dans **un plan**. Elles forment entre elles des **angles de 120°**. Cette structure s'apparente à celle du carbone hybridé « sp^2 » mais avec une différence importante, l'orbitale « p » est vide, un électron est manquant (schéma 6.7).

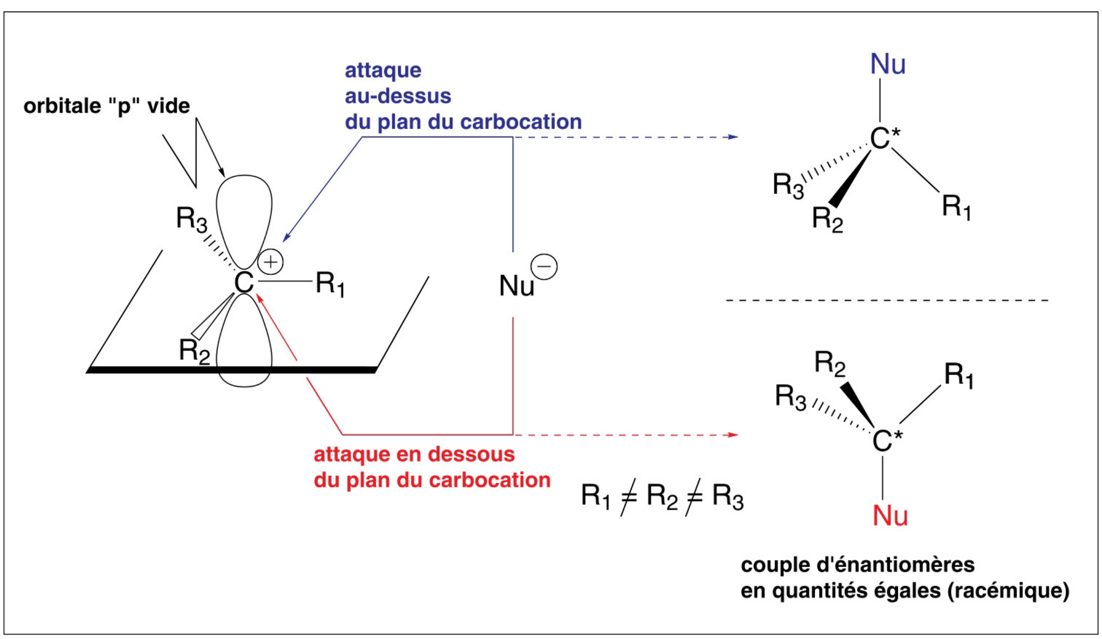


Schéma 6.7

Le carbone chargé dans cette structure plane peut donc être attaqué de part et d'autre de ce plan, ce qui conduit, si les trois substituants de ce carbone sont différents, à deux carbones asymétriques de configurations inversées, et à un mélange d'énantiomères en quantités égales (un racémique) s'il n'existe pas d'autres centres d'asymétrie dans la molécule. Dans le cas contraire, deux diastéréoisomères sont obtenus.

Les réactions dont un intermédiaire est un carbocation sont racémisantes pour le carbone concerné. C'est le cas, en particulier, des réactions de substitutions nucléophiles monomoléculaires S_N1 (§ 8.1.3).

6.11.2 – Stabilité

La stabilité des carbocations **est fonction des effets inducteurs, et/ou mésomères des groupes liés au carbone chargé**, et aussi **aux possibilités d'hyperconjugaison** (§ 5.6.7) avec des liaisons $C_\alpha H$.

Les groupes à effet inducteur donneur $+I$, comme les groupes alkyles stabilisent la charge positive du carbone. **Les carbocations aliphatiques tertiaires** (dont le C^+ est lié à trois groupes alkyles) **sont donc plus stables que les carbocations secondaires, eux-mêmes plus stables que les carbocations primaires**, mais ces derniers sont toutefois plus stables que le carbocation méthyle.

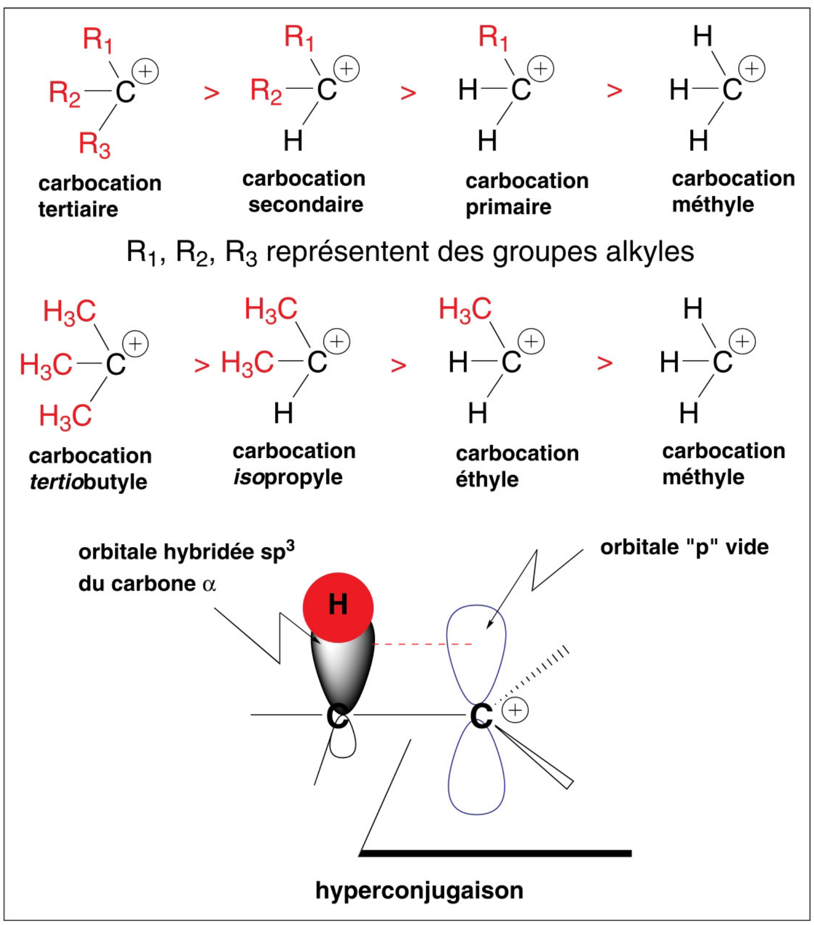


Figure 6.2

La possibilité **d'hyperconjugaison** avec une liaison $C_\alpha H$ (recouvrement de l'orbitale « p » vide du carbone chargé et d'une orbitale hybridée « sp^3 » de $C_\alpha H$) est un facteur de stabilisation (figure 6.2). Plus le carbocation aura de possibilités d'hyperconjugaisons, plus sa stabilité sera renforcée. C'est le cas pour le radical *tertio*butyle avec 9 $C_\alpha H$.

La possibilité **d'une résonance** entre le carbocation et une double liaison ou un groupe mésomère électrodonneur $+M$ le stabilise. C'est le cas pour les **carbocations allylique**, **hydroxyméthyle**, **mercaptométhyle**, **aminométhyle** et leurs dérivés substitués. La charge du **carbocation benzylique** est aussi délocalisée sur le cycle benzènique (schéma 6.8).

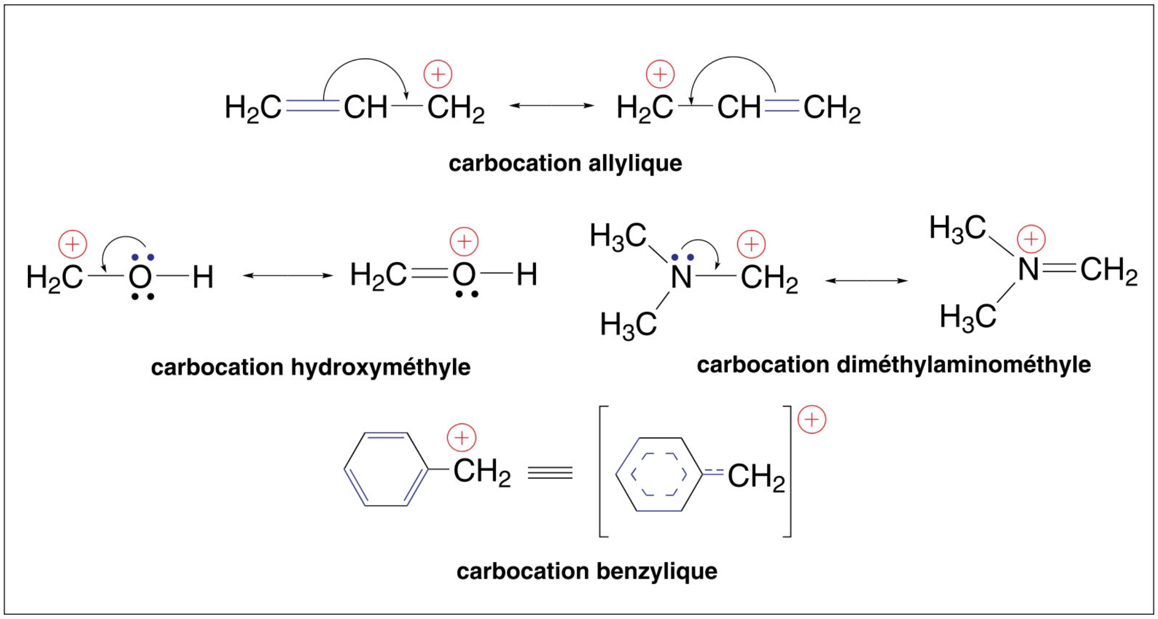


Schéma 6.8

Certains carbocations cycliques sont stabilisés par aromatisation. C'est le cas des **carbocations cyclopropènyle** et **tropylium** (et de leurs dérivés alkylés) (schéma 6.9).

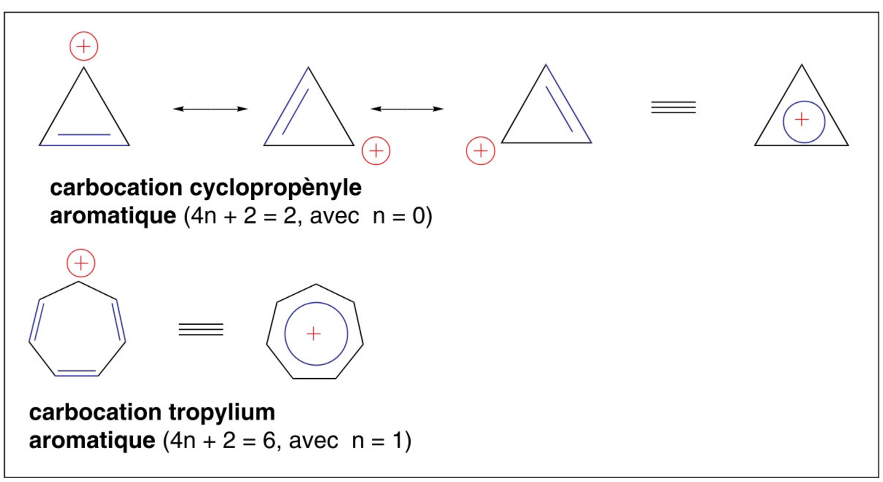


Schéma 6.9

Bien entendu, un **groupe à effet électroattracteur** – *M* (groupe -COOR, ou – N, par exemple) **diminue la stabilité** du carbocation, pour autant qu'il se forme.

Un carbocation instable ou peu stable a une réactivité plus élevée par rapport aux réactifs nucléophiles que les carbocations stables, et il se transforme le plus souvent en un carbocation plus stable par un réarrangement intramoléculaire, ou bien il perd facilement un proton pour devenir un alcène (voir réactions des carbocations § 6.11.4).

6.11.3 – Formations

La formation d'un carbocation peut résulter de plusieurs types de réactions indiquées ci-après.

6.11.3a – Ionisation d'une liaison entre un groupe carboné R et un groupe sortant

Un groupe sortant (ou partant) est un groupe qui exerce un fort pouvoir attracteur sur le carbone auquel il est lié, comme les **halogènes** (surtout Cl et Br) dans R**X,** le groupe **tosyle** dans les tosylates, R-**O-SO$_2$-C$_6$H$_4$-(*p*)CH$_3$**, le groupe **mésyle** dans les mésylates, R-**O-SO$_2$-CH$_3$**. On peut y ajouter aussi les **triflates** R-**O-SO$_2$CF$_3$**.

Sous l'effet ionisant d'un solvant polaire protique, la liaison qui unit le groupe carboné au groupe partant est ionisée en un carbocation et un anion (ou **contre-ion**), **dans la mesure où le groupe R est tertiaire, voire secondaire, <u>mais pas primaire</u>** (énergie de formation trop élevée). Cette ionisation, qui est une réaction lente, favorisée par la formation de liaisons hydrogènes avec le solvant, correspond à la première partie du mécanisme de substitution monomoléculaire S$_N$1(§ 8.1.3). Le carbocation est alors stabilisé par **<u>solvatation :</u>** le solvant l'entoure comme une gangue protectrice ou bien forme une **<u>paire d'ions</u>** avec le contre-ion (schéma 6.10).

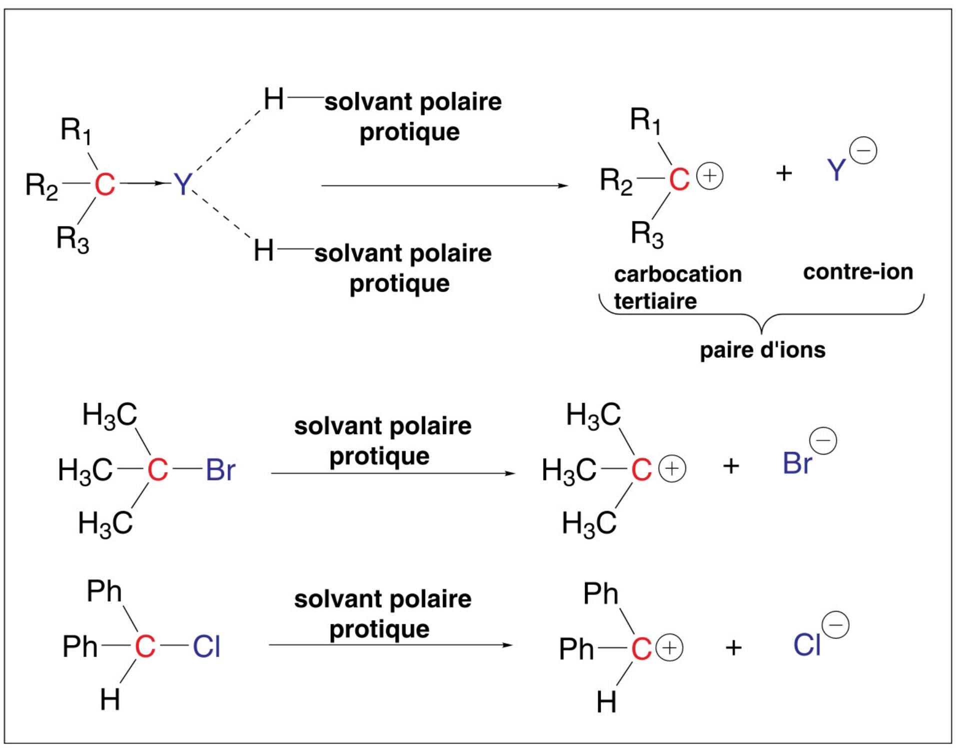


Schéma 6.10

6.11.3b – Action de sels d'argent sur les halogénures

Certains sels d'argent sont susceptibles de réagir avec un bromure d'alkyle pour former un carbocation (schéma 6.11).

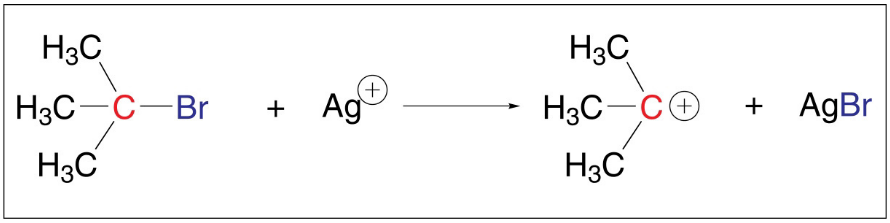


Schéma 6.11

6.11.3c – Action des acides de *Lewis* sur les halogénures

L'ionisation d'une liaison C-X peut résulter de l'action d'un acide de *Lewis* comme le trifluorure de bore, BF_3, le trichlorure d'aluminium, $AlCl_3$, ou le pentafluorure d'antimoine, SbF_5, dans l'anhydride sulfureux (SO_2) liquide. L'action de $AlCl_3$ sur un chlorure d'acide dans un solvant non polaire comme le benzène, fournit un **cation acylium** ce qui correspond à la première partie de la réaction d'acylation des composés aromatiques appelée réaction de ***Friedel et Crafts*** (§ 8.4.1d) (schéma 6.12).



Schéma 6.12

6.11.3d – Protonation de liaisons insaturées

Les liaisons insaturées des alcènes, l'hétéroélément possèdant au moins un doublet d'électrons libres dans les cétones et aldéhydes, les thiocétones et thioaldéhydes, les acides organiques, les nitriles ou les imines sont des sites nucléophiles qui sont facilement attaqués par les acides forts. La protonation conduit à un carbocation

Dans le cas des alcènes dissymétriques (schéma 6.13), le proton peut *a priori* se lier à l'un ou l'autre des carbones qui forment la double liaison, ce qui conduit à deux carbocations isomères. S'ils n'ont pas de stabilités équivalentes**, celui qui se forme préférentiellement est celui qui est le plus stable**. S'il est très stable, il réagit immédiatement avec le nucléophile présent dans le milieu réactionnel. Si sa stabilité est peu élevée, par exemple, un carbocation alkyle secondaire, des réarrangements (§ 6.11.4) peuvent avoir lieu avant la réaction avec le nucléophile.

Lorsque HBr est ajouté au 2-méthylpropène, le carbocation *tertio*butyle $(CH_3)_3C^+$ tertiaire, stable, se formera préférentiellement au carbocation *iso*butyle primaire, $(CH_3)_2CH\text{-}CH_2^+$ instable.

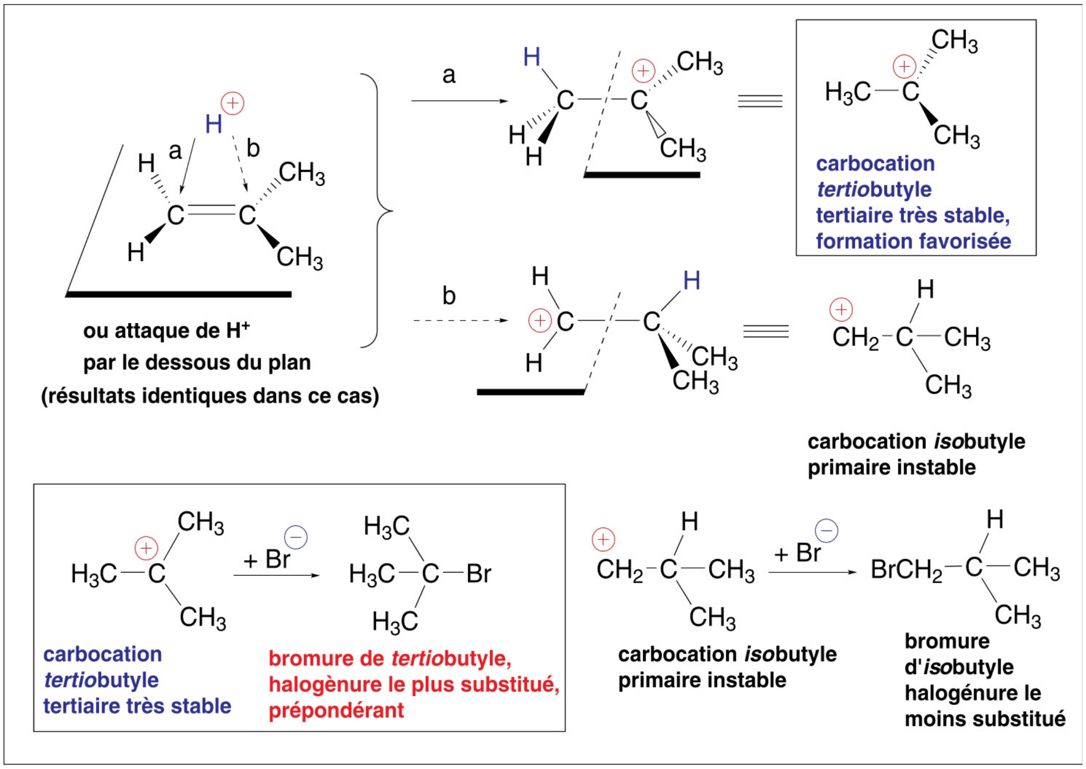


Schéma 6.13

Si HBr est en quantité stœchiométrique par rapport à l'alcène, le carbocation *tertio*-butyle réagira immédiatement avec le nucléophile Br- du milieu et le bromure de *tertio*butyle sera le résultat de cette réaction d'addition de HBr sur le 2-méthylpropène. **C'est donc le bromure le plus substitué qui sera obtenu. C'est l'addition de HBr selon la réaction de *Markownikov*** (§ 9.1.1) (c'est le résultat inverse de l'addition de HBr en présence d'un initiateur de réactions radicalaires comme un peroxyde, effet *Kharasch*, mécanisme appelée « *anti-Markownikov* » (§ 9.3.1).

Lorsque HBr est ajouté en très faible quantité (catalytique), la réaction s'oriente vers une polymérisation (§ 9.1.1).

Comme les alcènes, les composés carbonylés ou thiocarbonylés additionnent un proton pour conduire à des carbocations mésomères, stabilisés par la résonance due à la conjugaison du carbone chargé positivement ayant une orbitale vacante, avec une orbitale « p » de l'oxygène ou du soufre possèdant un doublet libre non liant (schéma 6.14).

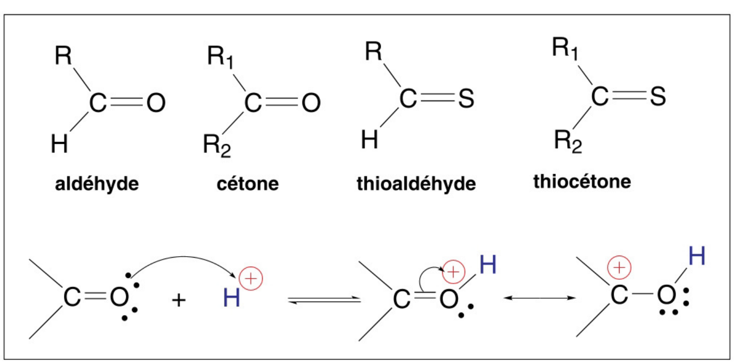


Schéma 6.14

Les acides organiques, thioacides et dithioacides sont protonés par les acides forts minéraux (HX, H_2SO_4...) ou organiques (comme l'acide *para*-toluène sulfonique). Le carbocation qui résulte de cette protonation est stabilisé par résonance (schéma 6.15).

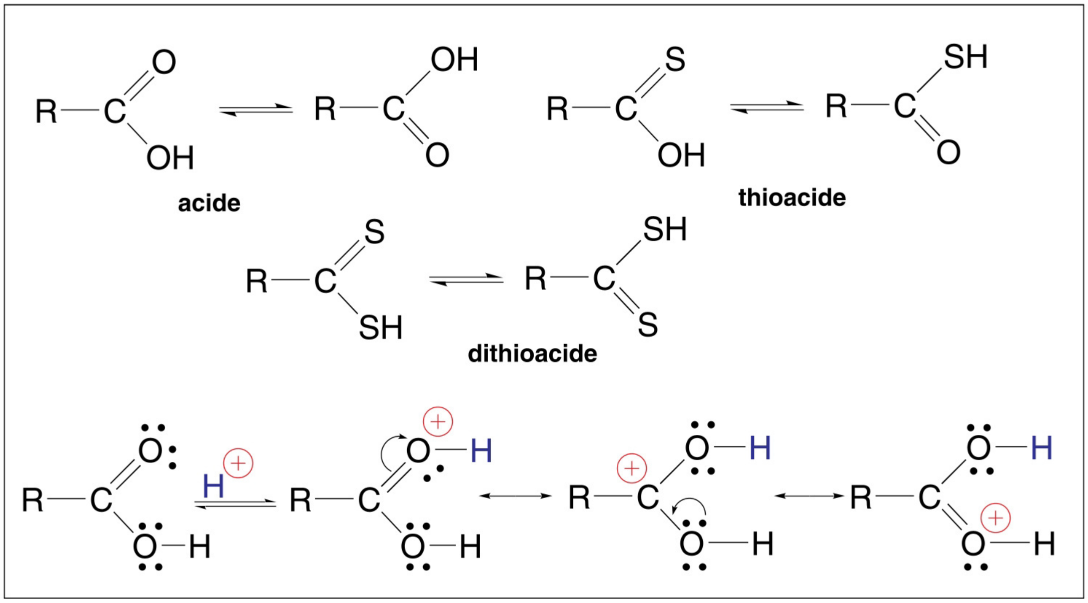


Schéma 6.15

Les imines, préparées le plus souvent par la réaction de condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec une amine primaire, sont protonées par les acides forts en fournissant un sel d'iminium mésomère qui résonne avec un carbocation (schéma 6.16).

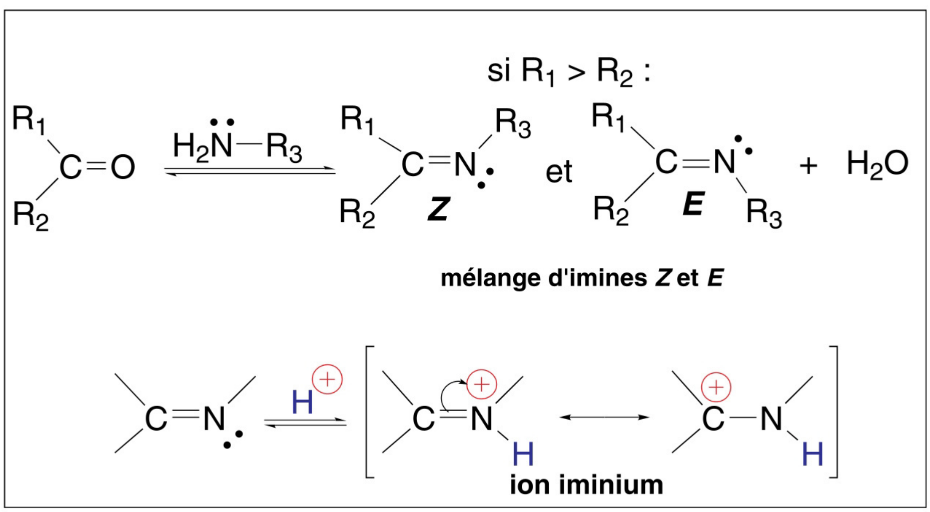


Schéma 6.16

Les nitriles, en présence d'halogénure d'hydrogène, sont d'abord protonés pour former des carbocations, qui réagissent immédiatement avec le milieu. Si celui-ci est un alcool primaire, un réactif nucléophile, cette réaction fournit un sel d'iminoéther (schéma 6.17).

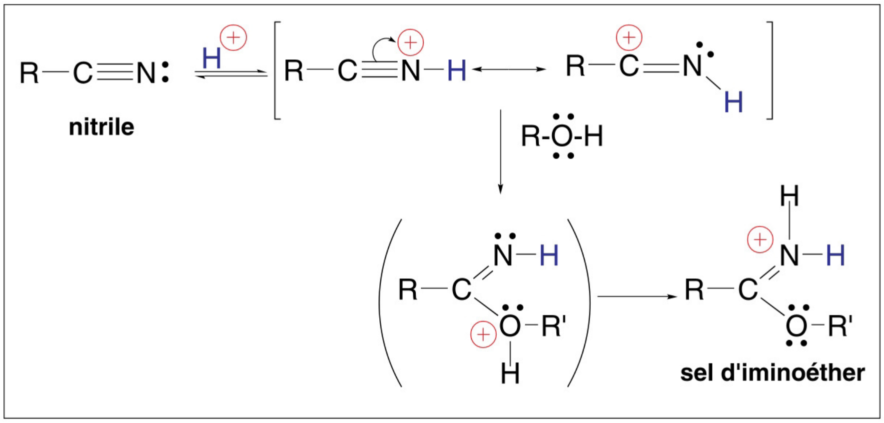


Schéma 6.17

6.11.3e – Action d'un réactif électrophile sur un composé aromatique

La réaction d'un réactif électrophile sur un composé aromatique comme le benzène, le naphtalène, l'anthracène… conduit d'abord à la formation d'un carbocation dont la charge est délocalisée. Une déprotonation fournit le produit final. L'ensemble des deux réactions constitue la substitution électrophile aromatique indiquée SE_{Ar} (§ 8.4.1) (schéma 6.18).

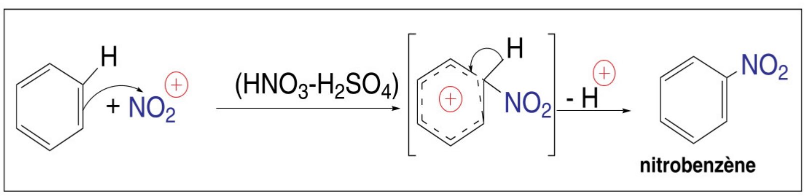


Schéma 6.18

6.11.3f – Action des acides forts sur les alcools tertiaires ou secondaires, les hémiacétals et acétals

Les alcools tertiaires, et dans une moindre mesure, les alcools secondaires, **mais jamais les alcools primaires**, sont protonés sur l'oxygène. L'élimination d'une molécule d'eau fournit un carbocation lequel peut réagir avec un réactif nucléophile du milieu (par exemple X⁻ , si HX est utilisé) (schéma 6.19).

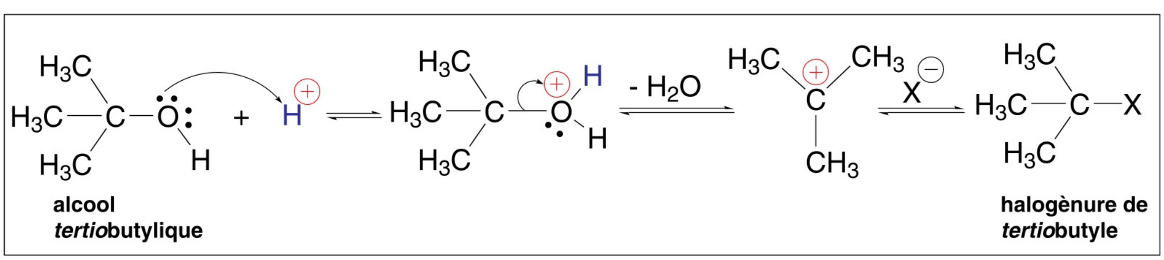


Schéma 6.19

Les hémiacétals d'aldéhydes et de cétones protonés éliminent une molécule d'alcool pour former des carbocations (réaction **1**, schéma 6.20). Leurs déprotonations fournissent respectivement des aldéhydes et des cétones.

L'action d'une solution diluée d'un acide fort transforme un acétal ou un cétal en aldéhyde ou cétone*via* deux carbocations (**2**).

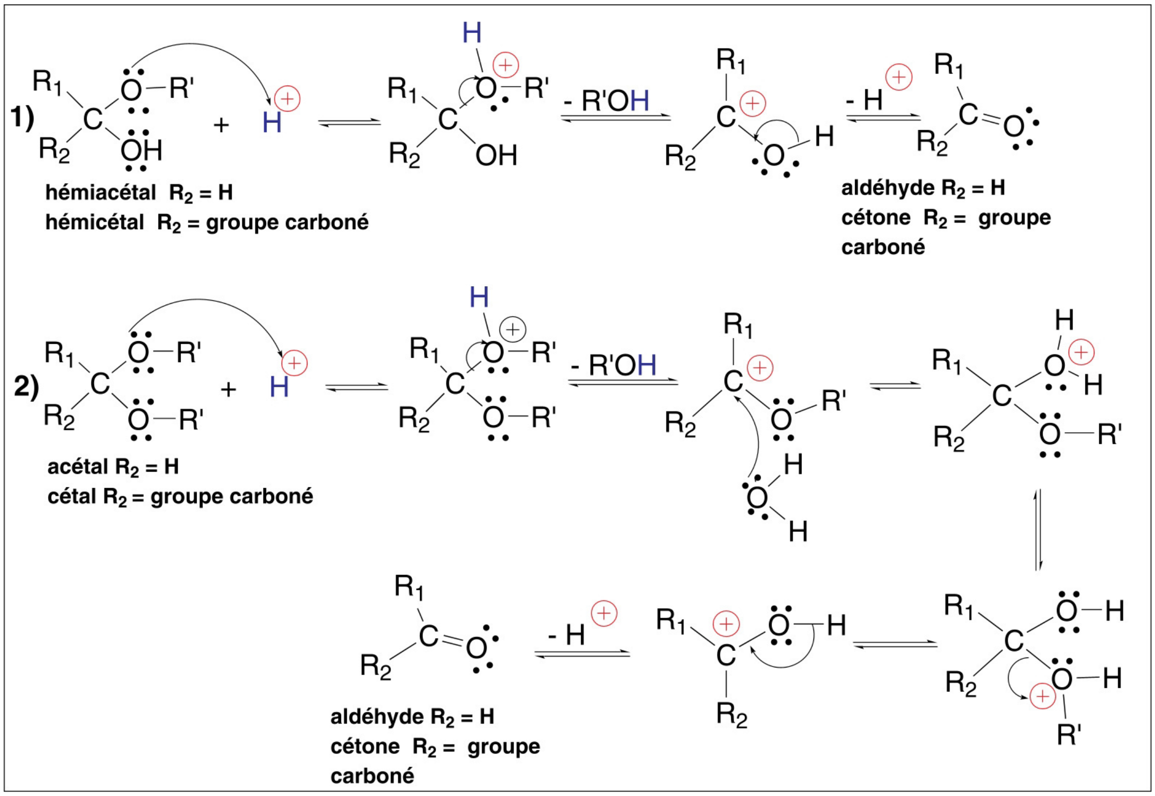


Schéma 6.20

Des réactions équivalentes sont observées avec les analogues soufrés (oxygène remplacé par le soufre).

6.11.3g – Décomposition des sels de diazonium

Les sels de diazonium sont préparés par action de l'acide nitreux, HNO_2, sur les amines primaires (**1**). L'acide nitreux est libéré *in situ* par addition d'une solution de nitrite de sodium à une solution d'acide chlorhydrique diluée contenant l'amine, à une température inférieure à 5 °C. Les sels d'alkyldiazonium sont peu stables à température ordinaire (25 °C) car $-N_2^+$ est un puissant groupe partant, les sels se décomposent alors en donnant un carbocation, son contre-ion Cl^-, et une molécule d'azote (processus irréversible). Le carbocation ainsi produit réagit immédiatement sur le nucléophile du milieu le plus abondant, par exemple l'eau, pour former dans ce cas, un alcool. Il peut aussi se former un peu d'un halogénure d'alkyle par réaction du carbocation avec l'anion chlorure du milieu (schéma 6.21).

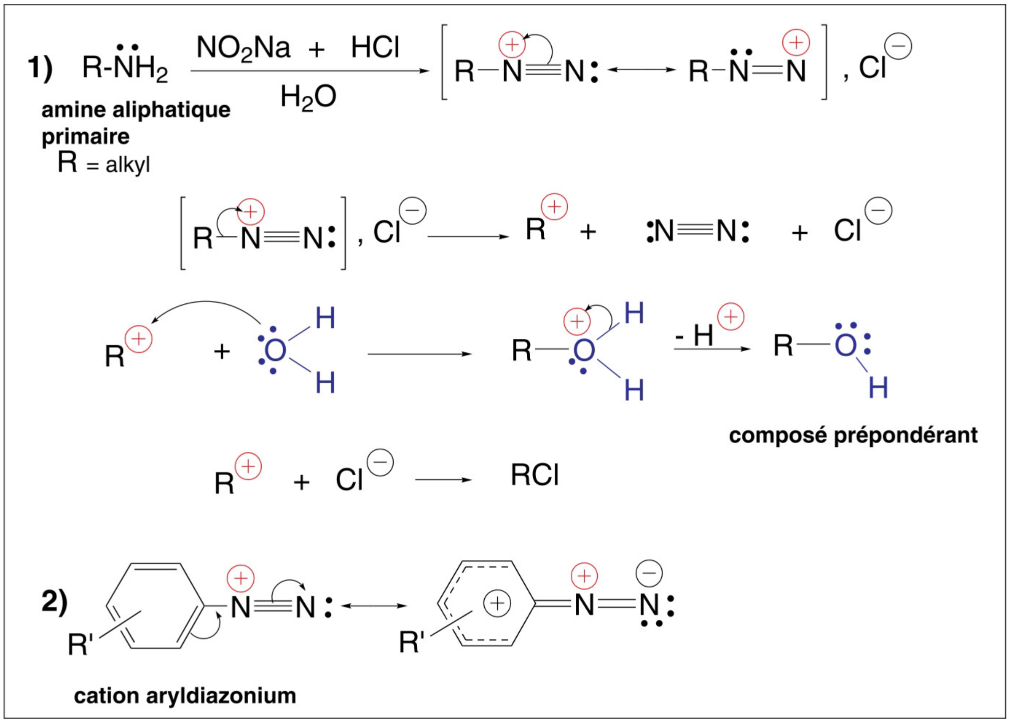


Schéma 6.21

Les sels d'aryldiazonium (**2**) sont plus stables car le cation diazonium est mésomère en raison de la présence du groupe aryle.

6.11.3h – Utilisation des superacides

Les cations alkyles ne sont pas stables dans les solutions d'acides forts comme l'acide sulfurique. Par contre, il est possible de les conserver dans un mélange d'acide fluorosulfurique et de pentafluorure d'antimoine dissous dans SO_2 ou SO_2ClF, ce qui constitue **un superacide**. Ce mélange acide particulièrement puissant permet d'ioniser la liaison C-F présente dans les fluorures d'alkyles mais aussi de former des carbocations stables à des températures inférieures à –60°C à partir d'alcools et d'alcènes. Des carbocations sont aussi produits dans ces conditions à partir d'alcanes. Ce sont des réactions complexes encore à l'étude et qui aboutissent toujours à des carbocations très stables. Le carbocation *t*-butyle résulte à la fois de ces réactions appliquées à l'*iso*butane, au *n*-butane, mais aussi au fluorure de méthyle (schéma 6.22).

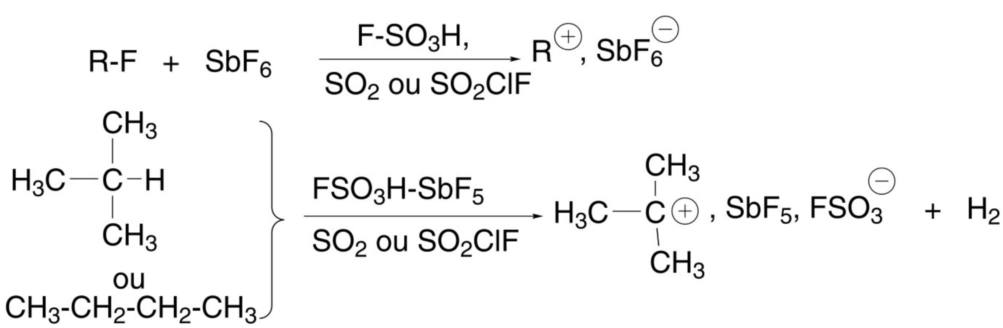


Schéma 6.22

6.11.4 – Réactions des carbocations

6.11.4a – Réarrangements par transpositions, et éliminations d'un proton porté par un carbone en α du carbone chargé ($C_\alpha H$)

Les réarrangements de carbocations correspondent à des déplacements (**transpositions**) de groupes carbonés ou d'atomes d'hydrogènes situés en positions α, (indiqué $C_\alpha H$), de l'atome de carbone chargé positivement. **Ces réarrangements ne peuvent produire que des carbocations plus stables que ceux de départ et en aucun cas l'inverse**. Un carbocation primaire se réarrangera en carbocation secondaire ou tertiaire. Dans certains cas, la transposition permettra le passage d'un carbocation peu stable à un carbocation mésomère stabilisé par résonance, le plus stable, et qui pourra être exceptionnellement primaire.

Certains réarrangements portant sur des carbocations cycliques conduisent à des **expansions ou des contractions de cycles**.

Durant le réarrangement, l'hydrogène ou le groupe migrant n'est jamais à l'état libre dans le milieu. Il reste retenu à sa molécule. Ce n'est donc pas un processus intermoléculaire mais intramoléculaire. Les carbocations de départ, et ceux ainsi stabilisés par transposition, pourront réagir avec un nucléophile du milieu ou perdre un proton s'il existe des atomes d'hydrogènes sur le ou les $C_\alpha H$, avec création d'alcène(s). Si plusieurs alcènes sont possibles, celui qui est le plus stable est prépondérant. La mésomérie (§ 5.6) et l'hyperconjugaison (§ 5.6.6) sont les deux effets principaux qui stabilisent une double liaison. Les alcènes mésomères sont les plus stables. Parmi ceux qui sont stabilisés par hyperconjugaison, ce sont les alcènes qui possèdent le maximum de liaisons $C_\alpha H$ qui sont les plus stabilisés, donc prépondérants (appelés **alcène**(s) ou **oléfine**(s) de ***Saytzev***).

Certains réarrangements sont classiques comme ceux de ***Demjanov***, de ***Wagner-Meerwein***, ou **pinacolique** présentés parmi les exemples ci-après.

Exemple 1 : **réarrangement du carbocation *n*-propyle primaire en carbocation *iso*propyle secondaire**

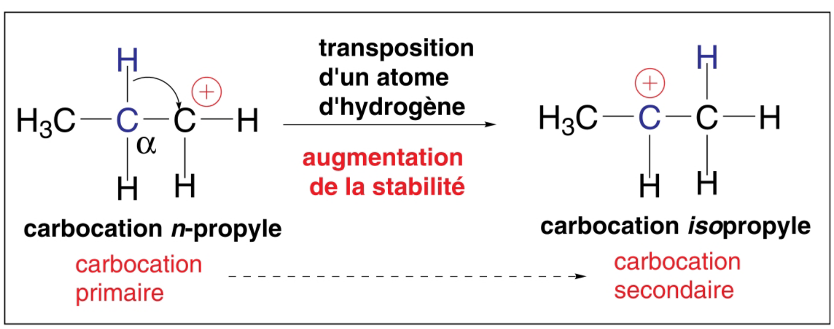


Schéma 6.23

Seule la transposition d'un hydrogène de $C_\alpha H_2$ est possible (schéma 6.23). La transposition du groupe CH_3 conduirait à un nouveau carbocation *n*-propyle.

Exemple 2 : **réarrangement du cation 3,3-diméthyl-but-2-yle suivie de l'élimination d'un proton d'un $C_\alpha H$**

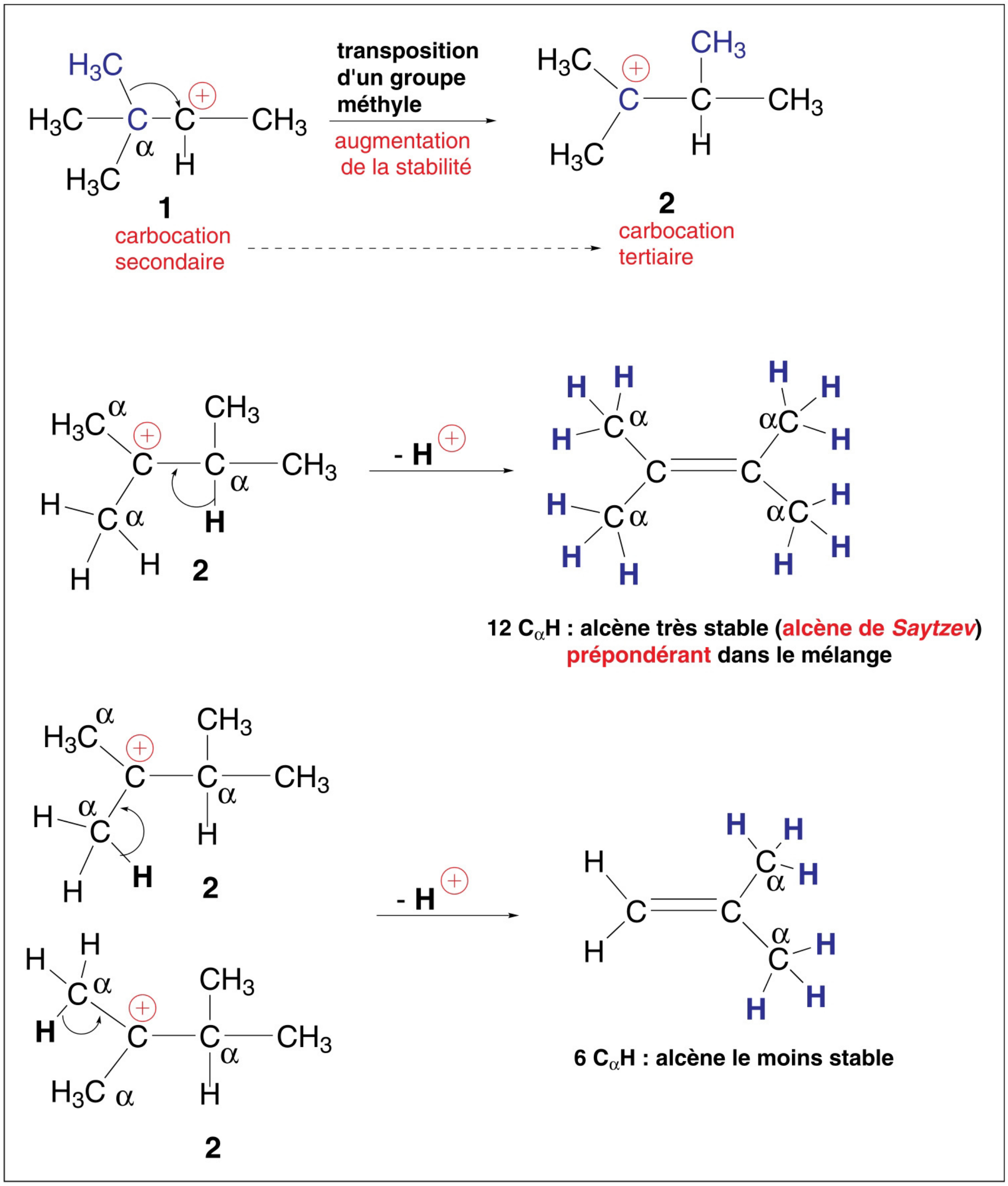


Schéma 6.24

Le carbocation secondaire **1** effectue une transposition d'un groupe méthyle pour devenir un carbocation tertiaire **2**. Celui-ci peut réagir avec un réactif nucléophile du milieu ou éliminer un proton d'un $C_\alpha H$. Deux alcènes sont possibles. Le plus substitué par des groupes CH_3, CH_2 ou CH, (**alcène de *Saytzev***) est prépondérant, 12 liaisons $C_\alpha H$ sont hyperconjuguées avec les électrons π de la double liaison, contre 6 liaisons $C_\alpha H$ pour le moins substitué (schéma 6.24).

Exemple 3 : **réarrangement du carbocation 2-phényl-propyle**

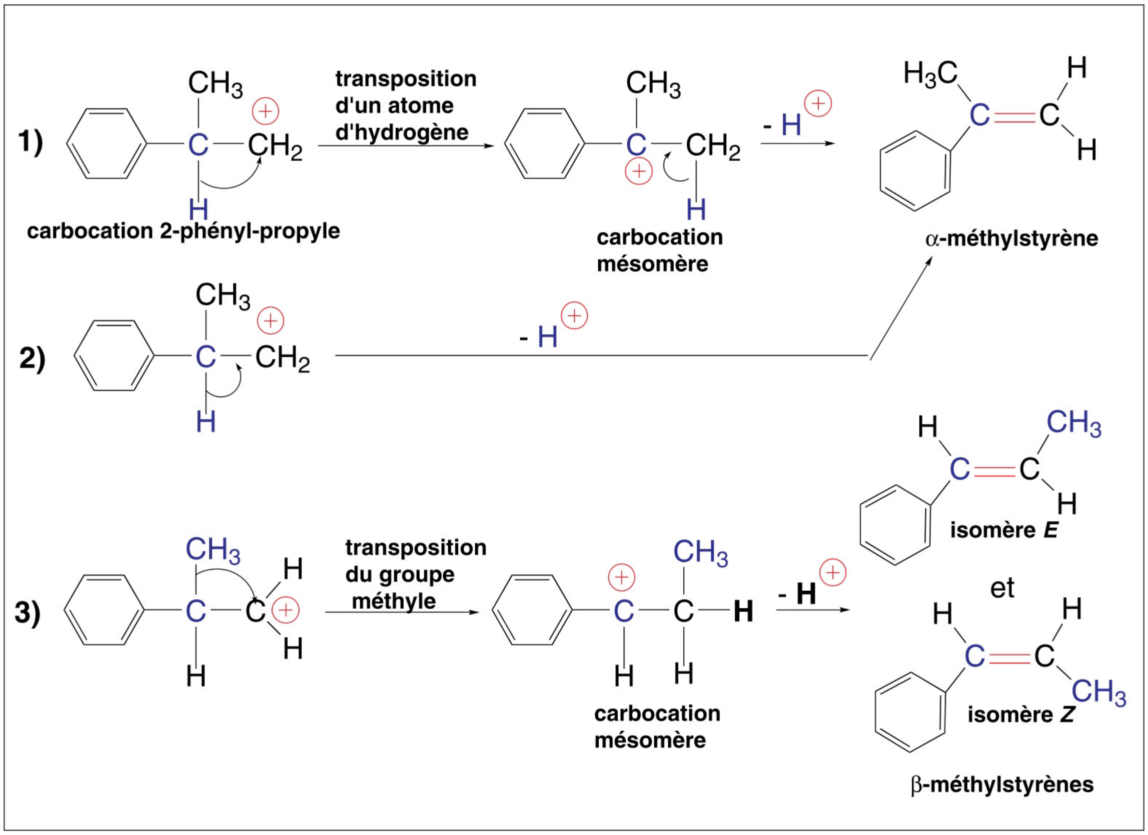


Schéma 6.25

Le carbocation 2-phényl-propyle peut donner lieu à deux transpositions (schéma 6.25), un hydrogène ou un groupe méthyle. Dans le premier cas, le carbocation résultant est tertiaire (**1**), dans le second cas, c'est un carbocation secondaire (**3**). Ces deux nouveaux carbocations éliminent un proton pour former des alcènes mésomères donc stables. Bien que la transposition d'un groupe carboné nécessite plus d'énergie que celle d'un atome d'hydrogène, les deux déprotonations fournissent chacune des quantités équivalentes d'α- et de β-méthylstyrènes ; toutefois, dans la mesure où les isomères *Z* et *E* du β-styrène se forment, l'isomère *E*, plus stable que l'isomère *Z*, sera en proportion plus importante dans le mélange. Il faut remarquer que l'α-méthylstyrène peut résulter de l'élimination directe d'un proton du carbocation 2-phényl-propyle (**2**).

Exemple 4 : **formation d'alcènes à partir du carbocation 2,3-diméthyl-pentan-3-yle**

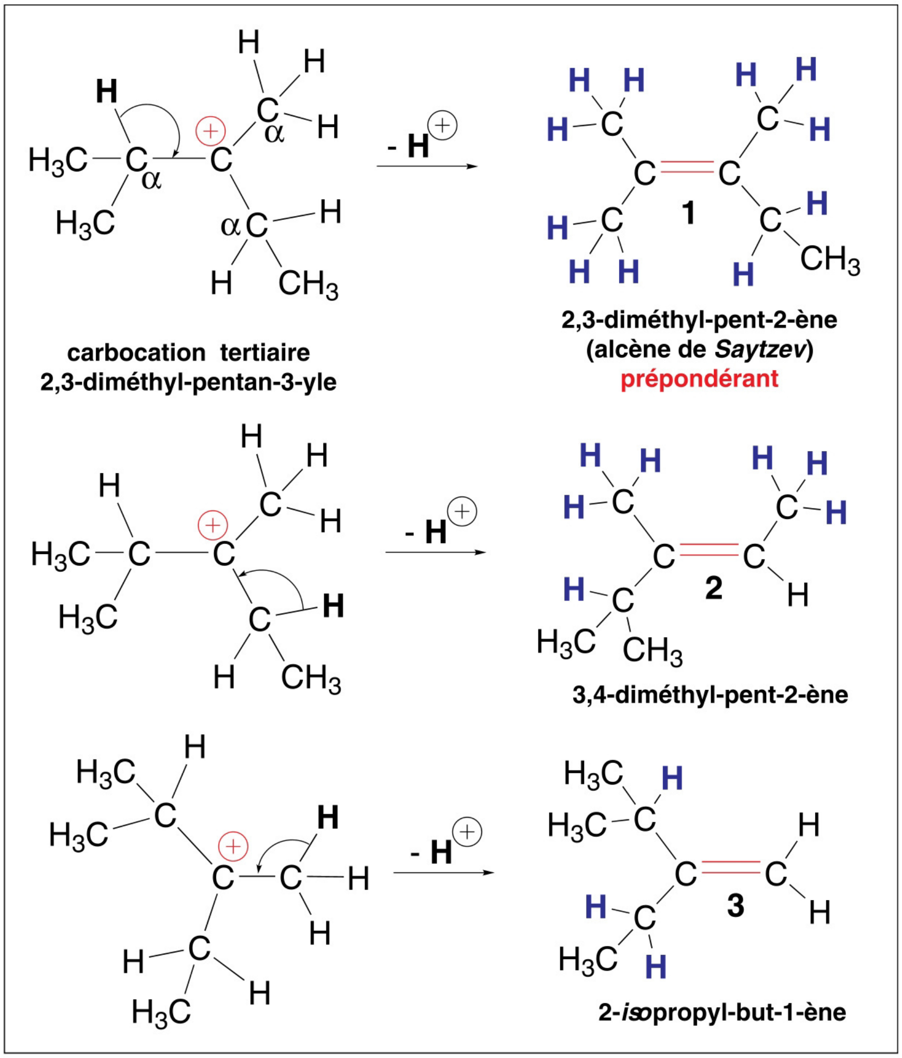


Schéma 6.26

Le carbocation tertiaire 2,3-diméthyl-pentan-3-yle peut donner lieu à 3 types d'élimination de proton avec la création de trois alcènes isomères **1**, **2** et **3**. On voit que l'alcène **1** présente 11 liaisons $C_\alpha H$, l'alcène **2**, 7 liaisons $C_\alpha H$, et l'alcène **3**, seulement 3. On peut en déduire que la prépondérance de ces alcènes sera dans l'ordre **1** $>$ **2** $>$ **3** (schéma 6.26). L'alcène **1** est l'alcène de ***Saytzev***.

Exemple 5 : **réarrangements de *Wagner-Meerwein* (1914)**

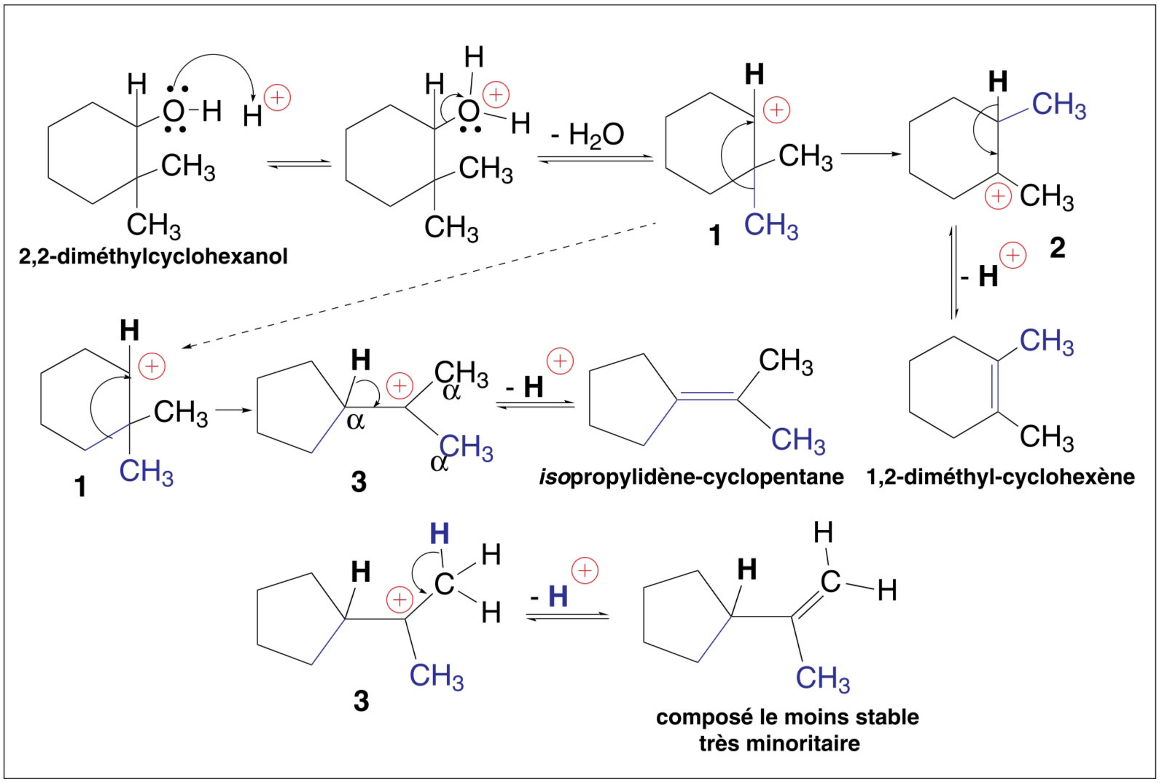


Schéma 6.27

Lorsque le **2,2-diméthylcyclohexanol** est en milieu acide, l'alcool secondaire est protoné (schéma 6.27). L'élimination d'une molécule d'eau libère un carbocation cyclique secondaire peu stable **1**, ce qui entraîne deux transpositions possibles.

La première correspond à la migration d'un groupe méthyle lié au C_α diméthylé : le carbocation tertiaire **2** qui en résulte élimine un proton du $C_\alpha H$ ce qui crée une double liaison dans le cycle et la formation du 1,2-diméthylcyclohexène.

Le second réarrangement fait intervenir la liaison du C_α diméthylé avec un CH_2 cyclique qui constitue un des substituants de ce carbone au même titre que les groupes méthyles. Cette liaison quitte ce carbone pour substituer le carbone chargé positivement ce qui correspond à une **contraction du cycle** qui passe ainsi de 6 à 5 carbones, d'un cyclohexane à un cyclopentane. Le carbocation tertiaire **3** ainsi obtenu élimine un proton pour former une double liaison extracyclique. Le composé correspondant est l'*iso*propylidène-cyclopentane. Le carbocation **3** peut aussi éliminer un autre proton provenant d'un groupe méthyle, mais le composé ainsi formé est le plus instable des produits résultant de ces transpositions et éliminations, il est très minoritaire.

Un autre exemple de réarrangement de ***Wagner-Meerwein*** concerne le 1-bromo-2,2-diméthylpropane ou bromure de néopentyle (schéma 6.28).

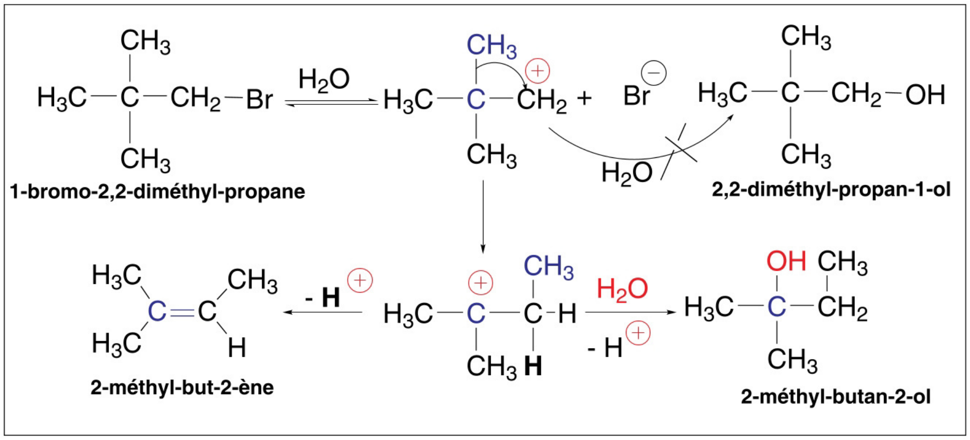


Schéma 6.28

L'hydrolyse de ce composé qui est une réaction lente, en raison de l'encombrement stérique du à la présence du groupe *t*-butyle, ne conduit pas à l'alcool attendu, le 2,2-diméthylpropan-1-ol mais au 2-méthylbutan-2-ol qui est accompagné d'un alcène, le 2-méthyl-but -2-ène. En fait, le carbocation primaire qui provient de l'ionisation de la liaison C-Br subit une migration du groupe méthyle ce qui forme un carbocation tertiaire stable qui, en présence d'eau, fournit un alcool, et par élimination d'un proton, un alcène.

<u>Exemple 6 :</u> **réarrangements du carbocation cyclobutylméthyle (réarrangement de *Demjanov* ou *Demyanov*)(1903)**

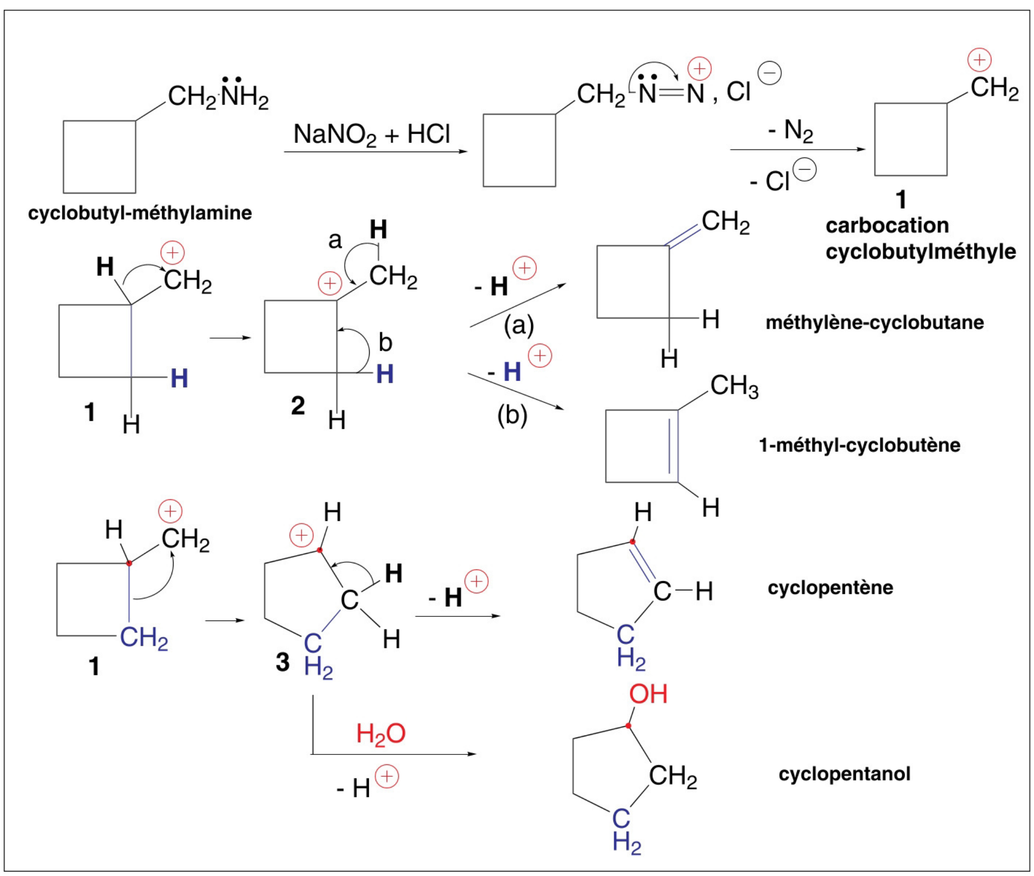


Schéma 6.29

L'action de l'acide nitreux sur la *N*-(cyclobutyl)méthylamine (schéma 6.29) forme un sel de diazonium qui se décompose en formant le carbocation cyclobutylméthyle **1**, instable. La migration d'un hydrogène de $C_\alpha H$ cyclique le réarrange en un carbocation tertiaire plus stable **2**. Ce dernier peut éliminer un proton d'un carbone en position α, par deux voies différentes, **a** et **b**, qui aboutissent, d'une part, au méthylène-cyclobutane, et d'autre part, au 1-méthyl-cyclobutène. Un autre réarrangement du carbocation **1** peut s'effectuer par **agrandissement (ou expansion) de cycle** ce qui conduit au carbocation **3**, plus stable que les carbocations **1** et **2**. Ce réarrangement est favorisé car les cycles à 5 chaînons sont moins tendus que les cycles à quatre chaînons ce qui les rend plus stables. En effet, dans le premier cas, l'angle dièdre est de 120° donc proche de 109°28' du carbone hybridé « sp^3 », alors que dans le second cas les liaisons sont contraintes avec un angle dièdre de 90°.

Le carbocation **3** élimine ensuite un proton pour former un composé éthylènique, le cyclopentène, ou réagit avec l'eau pour donner un alcool, le cyclopentanol. Ces deux composés étant nettement prépondérants par rapport aux autres produits de la réaction, auxquels on peut ajouter des traces de cyclobutylméthanol résultat de la réaction du carbocation **1** avec l'eau.

Ce réarrangement permet des **expansions de cycles** par un mécanisme semblable à partir d'amines dérivées d'hétérocycliques tels que pyrrolidine, tétrahydrofurane, et tétrahydrothiophène (schéma 6.30).

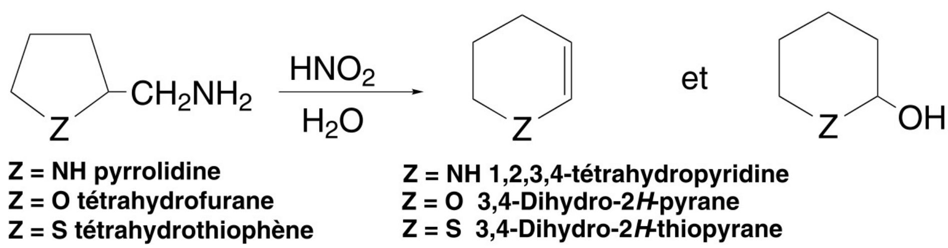


Schéma 6.30

Des **contractions de cycles** ont aussi été observées mais elles sont plus rares et correspondent en fait à des réactions équilibrées comme dans le cas des carbocations cyclobutyle (secondaire) et cyclopropylméthyle (primaire) (schéma 6.31).

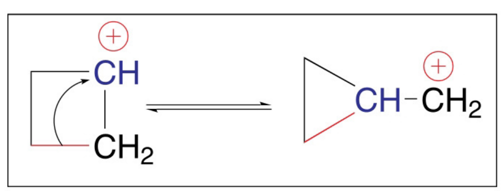


Schéma 6.31

Le réarrangement de *Demyanov* fait référence aux carbocations issus d'une réaction de diazotation d'une amine primaire. Toutefois ces carbocations peuvent résulter d'autres réactions et se réarrangent évidemment de la même façon.

Un cas particulier d'une « **contraction » de cycle** concerne les carbocations cyclopropyles car ils sont souvent réarrangés en carbocations allyliques plus stables (schéma 6.32).

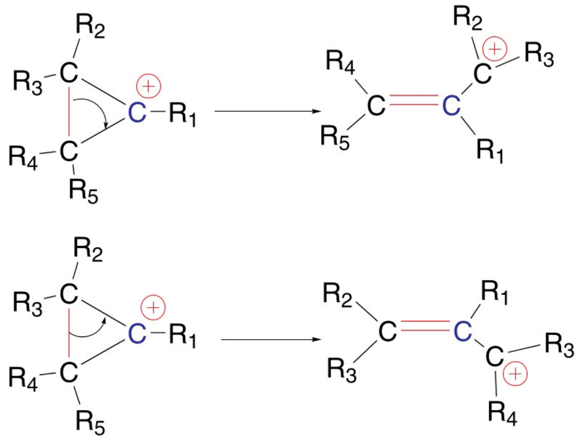


Schéma 6.32

Exemple 7 : **réarrangement pinacolique (pinacol→ pinacolone)**

Un autre exemple classique de réarrangement est celui qui affecte certains 1,2-diols (glycols) comme **le pinacol** (schéma 6.33), en milieu acide, et qui fournit des cétones, et dans le cas du pinacol, **la pinacolone**.

En présence d'acide, le pinacol forme, après élimination d'une molécule d'eau un carbocation tertiaire **1** stable. Toutefois, la migration d'un groupe méthyle du C_α conduit à un nouveau carbocation **2,** encore plus stable, car à la fois tertiaire et mésomère par délocalisation de la charge qui fait intervenir un doublet d'électrons non liants de l'oxygène. La pinacolone résulte de la déprotonation de l'oxygène.

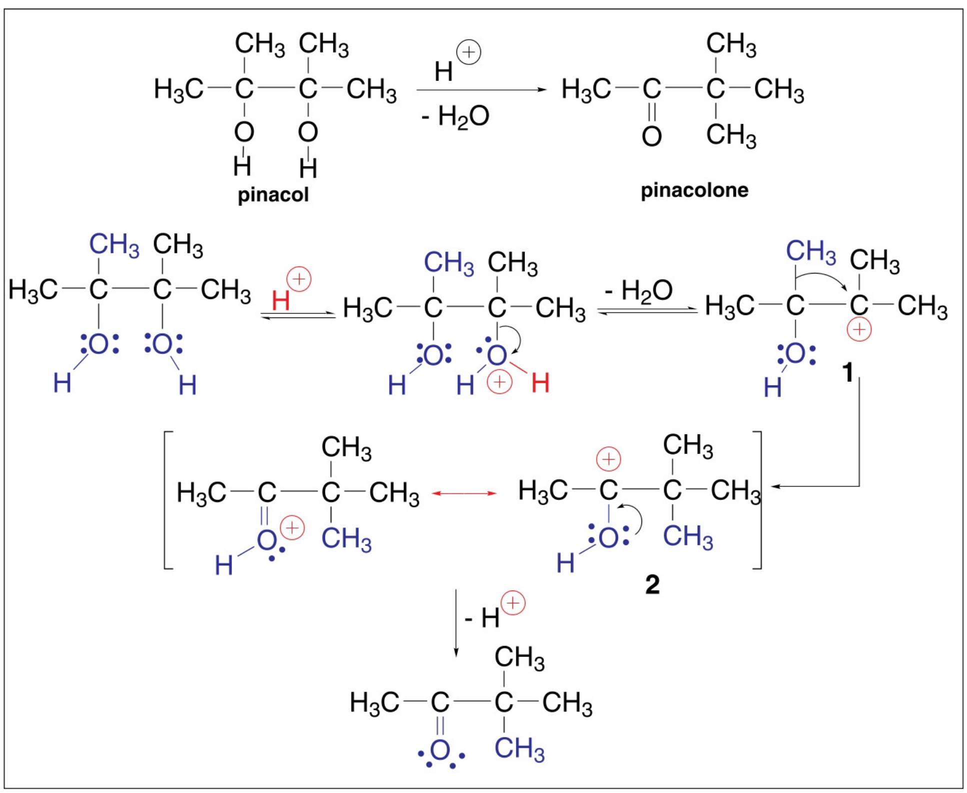


Schéma 6.33

Le même réarrangement s'effectue aussi lorsque les groupes méthyles sont remplacés par des groupes aryles.

Une réaction inverse appelée ***rétro*-pinacolique** a lieu sur des diènones cycliques. Elles sont transformées en dérivés phénoliques. C'est le cas de la 4,4-diméthyl-cyclohexa-2,5-diènone qui est transformée en 3,4-diméthyl-phénol (schéma 6.34).

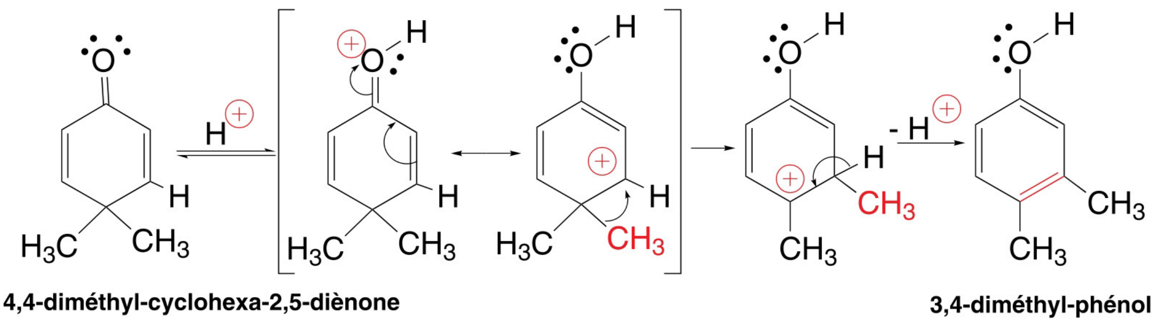


Schéma 6.34

Il faut ajouter à ces différents réarrangements, le cas particulier des **carbocations allyliques**. Le 3-bromobutène et le 1-bromobut-2-ène, en solution dans l'éthanol fournissent les deux mêmes éthers en proportions sensiblement égales. L'ionisation des liaisons C-Br de chacun de ces bromures fournit un carbocation **qui représente la forme limite de l'autre**. La réaction avec l'éthanol conduit donc à deux éthers isomères et en quantités égales dans la mesure où les deux formes limites ont des poids sensiblement identiques (schéma 6.35).

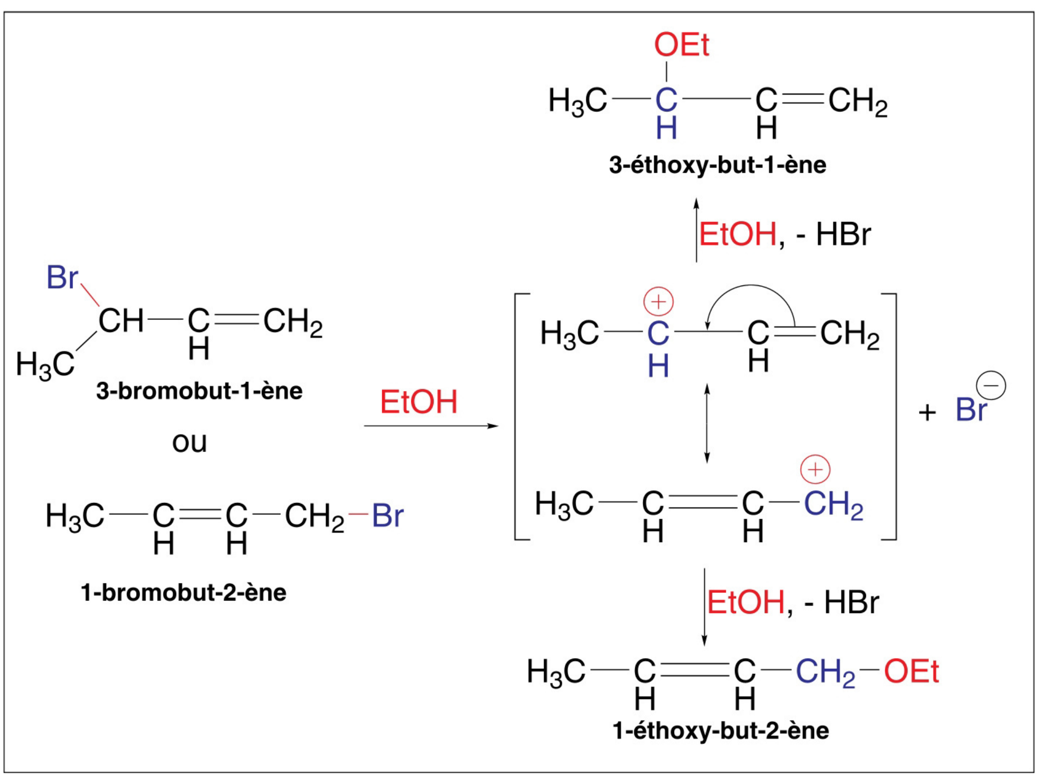


Schéma 6.35

Bien que souvent classées comme des réarrangements, ces réactions ne font pas intervenir de déplacements de groupes d'un carbone à un autre.

6.11.4b – Réactions avec les réactifs nucléophiles

Les carbocations étant des entités électrophiles, de nombreuses réactions sont possibles avec les réactifs nucléophiles (schéma 6.36). La formation des carbocations par ionisation d'une liaison entre un carbone et un groupe partant **Y**, le contre-ion, est réversible (**1**). Le carbocation peut réagir avec l'anion **Y**⁻ ainsi libéré pour recréer la liaison de départ. Il peut aussi se réarranger. D'une manière plus générale, le carbocation réagit avec tous les réactifs nucléophiles du milieu où il a été formé (**2**). Ainsi, la présence d'un anion (hydroxyde, HO^-, cyanure, CN^-,..), meilleur nucléophile que le contre-ion $\mathbf{Y}^-$ favorisera la réaction qui conduira à un alcool, un nitrile ou autre. De même, la concentration élevé d'un ion $\mathbf{A}^-$, supérieure à celle du contre-ion $\mathbf{Y}^-$ dans le milieu, orientera la réaction du carbocation vers $\mathbf{A}^-$. Enfin, le solvant, lui-même, très souvent nucléophile, comme l'eau, les alcools (**3**), ou la triéthylamine (**4**), peuvent attaquer le carbocation en produisant respectivement un alcool, un éther ou un sel d'ammonium quaternaire (schéma 6.36).

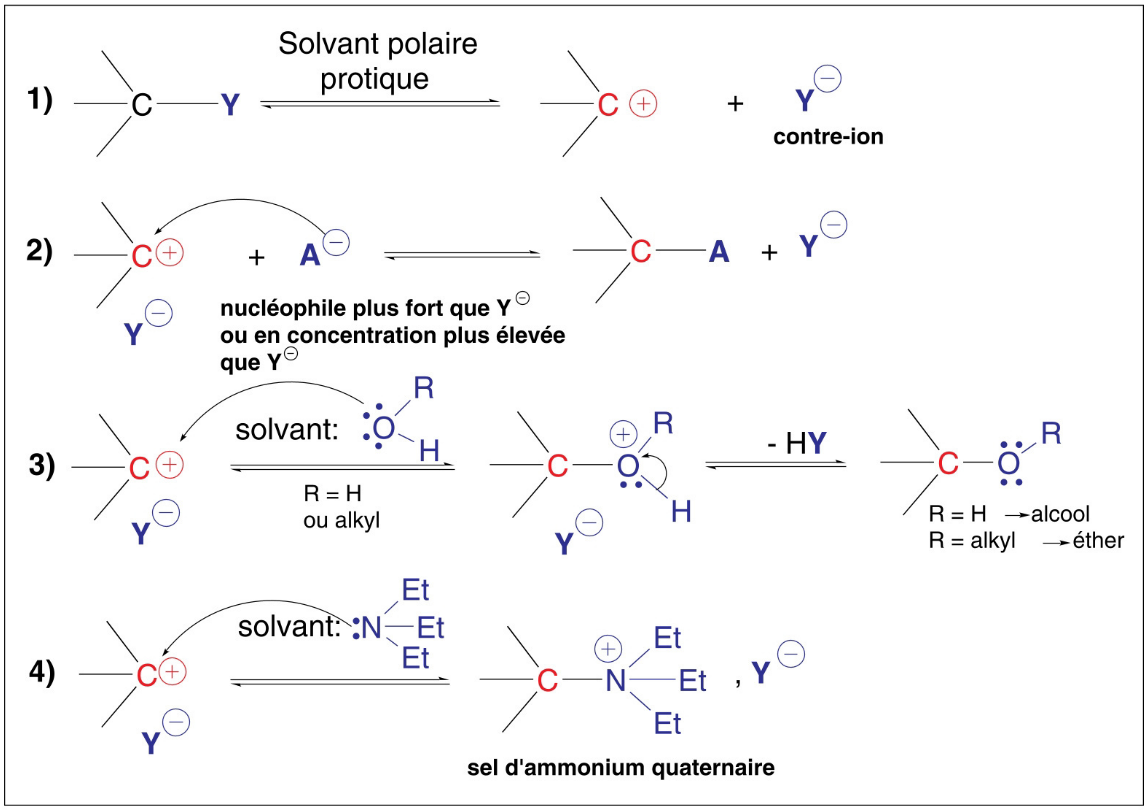


Schéma 6.36

Dans la mesure où les carbocations primaires et secondaires donnent lieu à des réarrangements avec création de nouveaux carbocations, ces derniers peuvent eux aussi réagir avec les anions présents et le solvant. Si chaque carbocation formé peut donner lieu à une élimination de protons de $C_\alpha H$ avec formation d'alcènes, le nombre de composés susceptibles d'être présents en fin de réaction peut être très important. Un exemple simple est donné pour le 2-bromo-3,3-diméthyl-butane (schéma 6.37). Toutefois, certains

contrôles sont possibles en agissant, soit sur les concentrations des réactifs, soit sur la température, soit sur le pH (par exemple, la température élevée et un pH basique favorisent les éliminations avec formation d'alcènes).

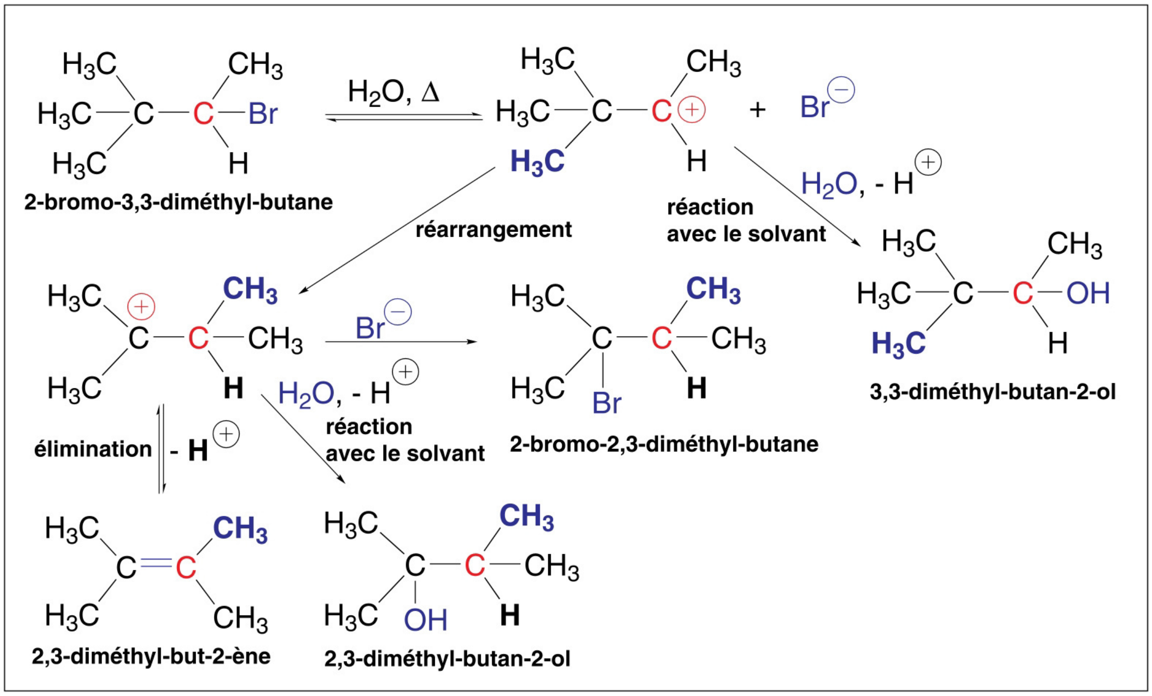


Schéma 6.37

6.11.4c – Réactions avec les alcènes et polymérisations

Ces réactions s'apparentent à celle du proton sur les alcènes. Le nouveau carbocation qui en résulte est le plus stable de ceux qui peuvent être formés. Cette réaction est à l'origine de la polymérisation des alcènes (schéma 6.38).

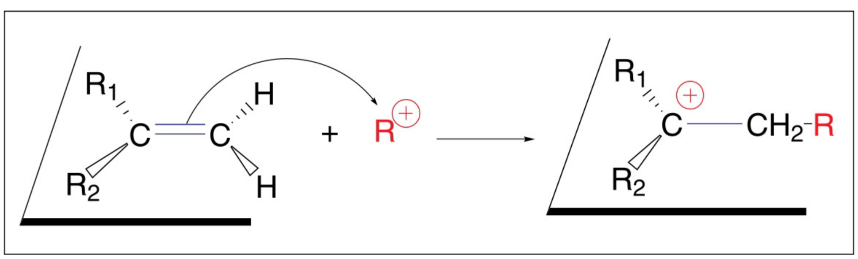


Schéma 6.38

Un **polymère** est un composé de masse moléculaire élevée formé à partir de petites molécules appelées **monomères** (les alcènes dans ce cas), il est donc constitué par la répétition n fois du motif « monomère » (voir aussi § 6.12.5f).

Le terme « **oligomère** » s'applique à des polymères formés à partir d'un nombre relativement faible de monomères.

Si **une quantité catalytique d'acide** est ajoutée à un alcène, un nombre restreint de carbocations est produit. Ils réagissent alors avec les molécules d'alcène non protonées

présentes, ce qui conduit à de nouveaux carbocations issus de deux unités d'alcène, deux unités de monomères, car la réaction se poursuit avec la création de carbocations de plus en plus importants jusqu'à l'épuisement des molécules d'alcènes (schéma 6.39). Les carbocations produits sont toujours les plus stables parmi ceux possibles. Les éliminations de protons à partir de carbocations intermédiaires sont envisageables ce qui conduit alors à de nouveaux composés éthylèniques. La déprotonation du dernier carbocation fournit le polymère.

C'est la **polymérisation cationique**.

Un exemple est donné avec l'*iso*butène comme monomère (schéma 6.39).

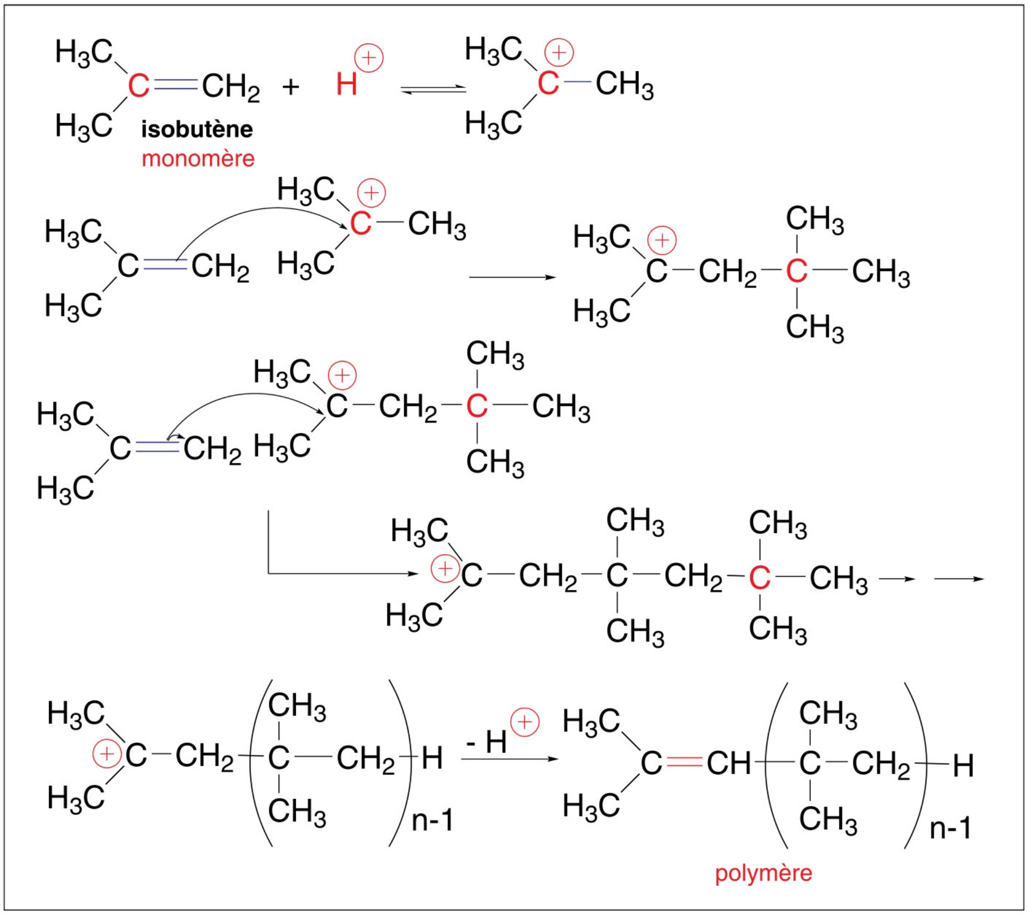


Schéma 6.39

La polymérisation industrielle d'éthers vinyliques R-O-CH=CH_2 est effectuée par cette méthode et fournit des polymères utilisés comme adhésifs. La polymérisation est souvent initiée par l'addition de traces d'eau à un acide de ***Lewis*** ($AlCl_3$, $ZnCl_2$...), ce qui libère une petite quantité de chlorure d'hydrogène HCl.

La réaction est très rapide, **exothermique**, et peut débuter à basse température.

6.12 Les radicaux

Ce sont des atomes, seuls (comme H•, Br•), ou substitués (comme HO•, H_3C•, Cl_3C•, $(CH_3)_3C$•,...), qui portent un électron célibataire.

6.12.1 – Structures

Les radicaux dits libres (peu stables) alkyles, comme les radicaux méthyle $H_3C•$, *iso*propyle $(CH_3)_2HC•$, ou *tertio*butyle $(CH_3)_3C•$, sont plans et le carbone central a une structure de type « sp^2 » L'électron célibataire occupe l'orbitale « p » non hybridée perpendiculaire à ce plan, comme dans le radical méthyle de la figure 6.3.

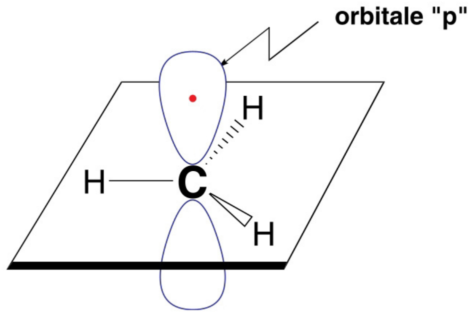


Figure 6.3

La structure plane des radicaux n'est pas générale. Par exemple, le radical libre trifluorométhyle $F_3C•$ a une structure de type « sp^3 » (figure 6.4) :

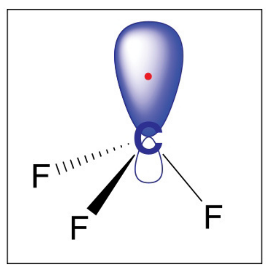


Figure 6.4

6.12.2 – Formations et stabilité

Les radicaux résultent ***d'une rupture homolytique ou homolyse*** d'une liaison covalente ce qui nécessite un apport d'énergie appelée **énergie de dissociation** $\boldsymbol{DH^o}$ exprimée en kJ mol^{-1}. Plus $\boldsymbol{DH^o}$ est élevée et plus la liaison est difficile à rompre. Si l'énergie $\boldsymbol{DH^o}$ est faible (liaison fragile), les radicaux formés par cette rupture sont stables. Si $\boldsymbol{DH^o}$ est élevée (liaison forte), la rupture de la liaison est difficile et nécessite beaucoup d'énergie : les radicaux sont instables. Si l'on étudie la formation de radicaux alkyles par homolyse d'une liaison C-H, les valeurs de $\boldsymbol{DH^o}$ sont les suivantes (schéma 6.40) :

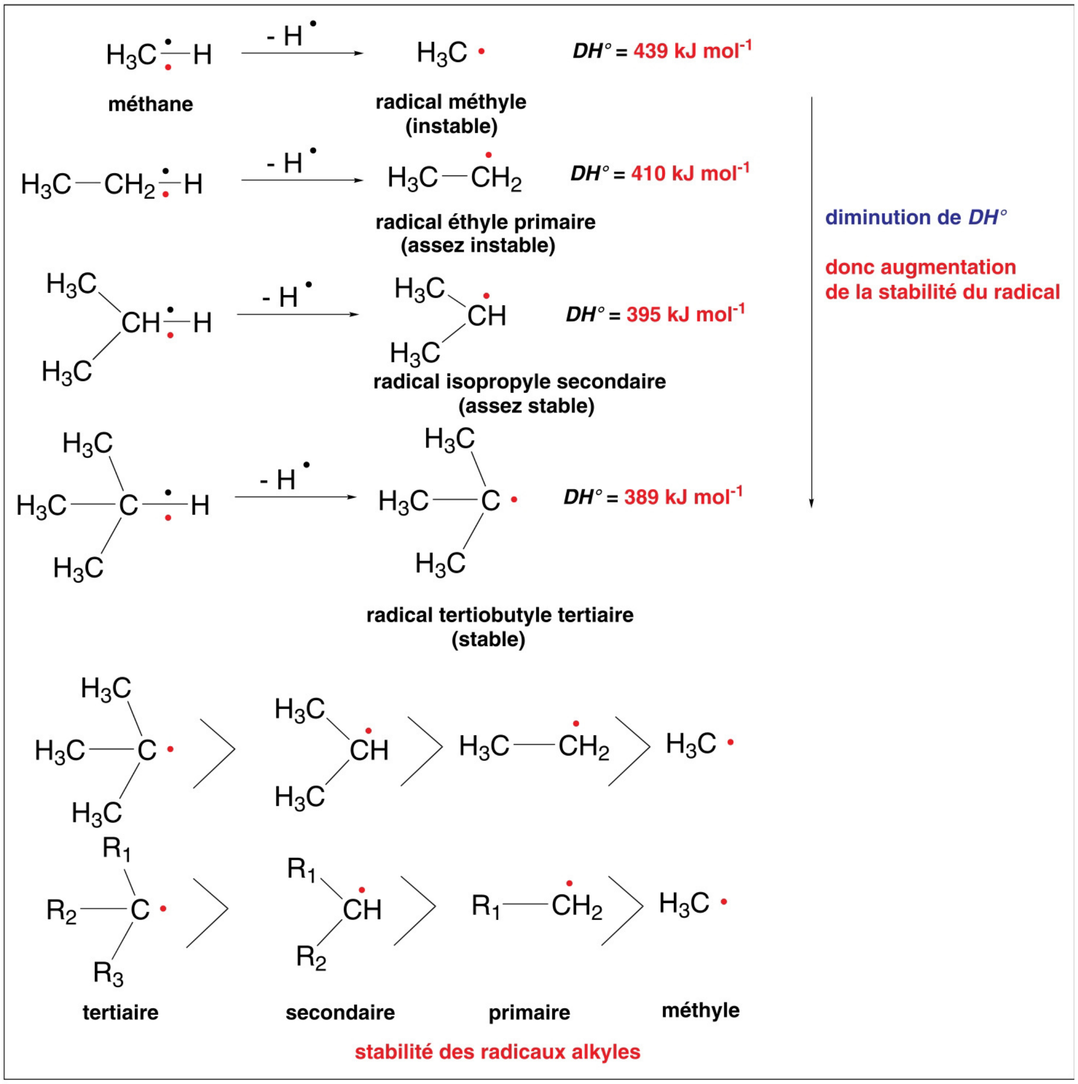


Schéma 6.40

Dans la série des radicaux libres alkyles, ***l'ordre de stabilité décroissante*** est ***radicaux tertiaires > radicaux secondaires > radicaux primaires > radical méthyle***. Cela se traduit par leurs durées de vie plus ou moins courtes exprimées en temps de demi-vie. Le radical méthyle a un temps de demi-vie très court à température ordinaire, de quelques secondes. À une température de 77 K, on peut le garder dans le méthanol environ 15 minutes. La stabilité d'un radical ou sa persistence à exister est fonction du milieu et de la température. Il ne faut pas confondre un ***radical libre persistant*** c'est-à-dire qui est mis dans des conditions physiques et chimiques telles que sa conservation soit réalisée, avec un ***radical stable*** qui a une durée de vie très longue, et dans quelques cas, peut être recristallisé et stocké à température ordinaire (voir la figure 6.7).

La structure de type « sp^2 » des radicaux libres alkyles permet de comprendre la stabilité des radicaux tertiaires et secondaires, lesquels sont susceptibles de présenter des phénomènes d'hyperconjugaison entre cet électron célibataire et les électrons σ des liaisons C_α-H des groupes qui substituent le carbone central.

Plus il existe de liaisons C_α-H dans ces groupes et plus le radical est stabilisé : c'est le cas du radical *tertio*butyle (figure 6.5).

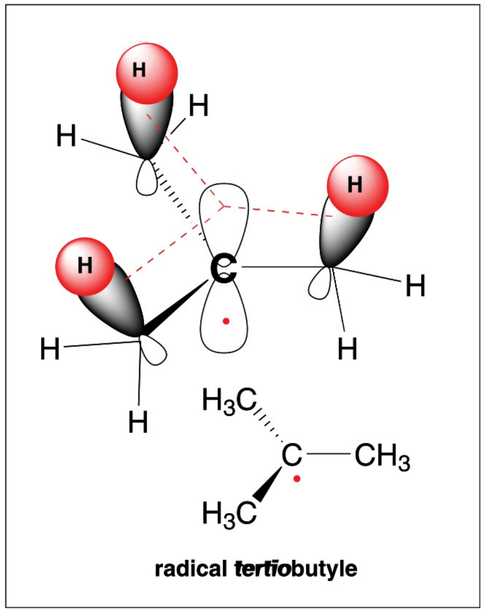


Figure 6.5

Lorsqu'un alcane peut fournir plusieurs types de radicaux par homolyse d'une liaison, la liaison qui se rompt le plus facilement est celle qui produit le ou les radicaux les plus stables, celle dont l'homolyse a un $\boldsymbol{DH^o}$ le plus faible. Quelques exemples sont donnés dans le schéma 6.41 :

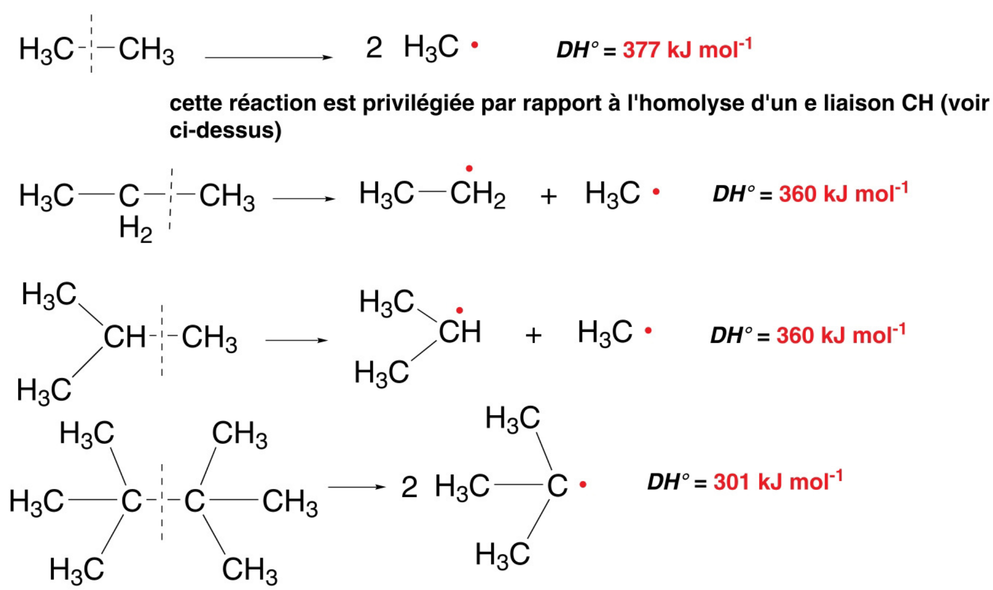


Schéma 6.41

Les radicaux alkyles et la plupart des radicaux de la chimie organique sont des entités non isolables appelés **radicaux libres** et leur formation ne peut être démontrée que par des techniques physico-chimiques comme la mesure du moment magnétique et la RPE (résonance paramagnétique électronique).

La première technique repose sur le **paramagnétisme du radical**. Chaque électron tourne sur lui-même dans un sens positif ou négatif exprimé par le spin de l'électron indiqué par +1/2 ou –1/2. A cette rotation est associé un moment magnétique. Lorsque les électrons sont appariés dans une case quantique, dans la mesure où ils tournent sur eux-mêmes en sens inverse, la somme de leurs moments magnétiques est nulle. Par contre, dans les radicaux, l'électron qui est célibataire confère un moment magnétique au radical ce qui est indiqué par l'adjectif **paramagnétique**. Ce magnétisme peut être mesuré mais cette méthode nécessite une quantité importante de radicaux ce qui ne la rend pas très facile à utiliser. La seconde, repose sur le fait que deux électrons appariés dans une case quantique ont des énergies égales. L'application d'un champ magnétique puissant avec une radiofréquence appropriée, augmente cette énergie en les faisant passer d'un état dit de basse énergie à un état de haute énergie mais la somme de leurs énergies s'annule en raison de leurs spins opposés. Ce n'est pas le cas d'un électron célibataire qui est détecté. Cela permet d'enregistrer un spectre spécifique au radical.

La détection de la présence de radicaux libres dans une réaction peut être le résultat d'un **piégeage** de ces derniers dans une réaction par des **radicaux dits stables** (certains sont commerciaux) comme **le radical diphénylpicrylhydrazinyle**, avec lesquels ils forment une liaison covalente (schéma 6.42). Faute de radicaux présents dans le milieu, la réaction s'arrête ce qui prouve la nature radicalaire de la réaction étudiée.

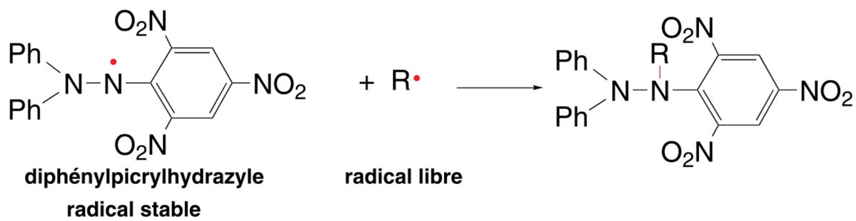


Schéma 6.42

Le tableau 6.1 permet de comparer la stabilité de quelques radicaux libres autres que les radicaux alkyles à partir de leurs valeurs de $\boldsymbol{DH^o}$. Les valeurs pour les radicaux méthyle et *tertio*-butyle sont données pour comparaison.

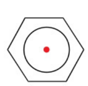
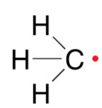
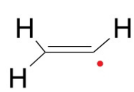
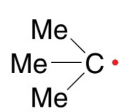
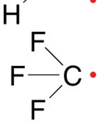
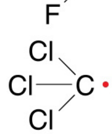
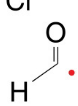
	DH° (kJ. mol^{-1})		*DH°* (kJ. mol^{-1})
	464		439
	444		389
	446		
	401		
	364		

Tableau 6.1

Les radicaux libres mésomères sont très stables. Par exemple, le radical allyle CH_2=CH-CH_2• (***DH°*** = 361 kJ mol^{-1}) résonne entre deux formes limites (schéma 6.43). Les flèches courbes entières utilisées pour indiquer le mouvement d'un doublet d'électrons sont ici remplacées par des demi-flèches courbes dans la mesure où un seul électron de l'atome radicalaire prend part à la mésomérie.

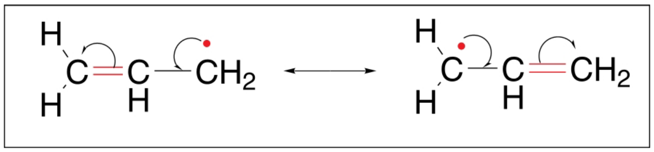


Schéma 6.43

La stabilité d'un radical mésomère est en rapport avec l'étendue de la délocalisation de l'électron célibataire. Ainsi le **radical triphénylméthyle ou trityle,** Ph_3C, est plus stable que le radical diphénylméthyle, lui-même plus stable que le radical benzyle (figure 6.6).

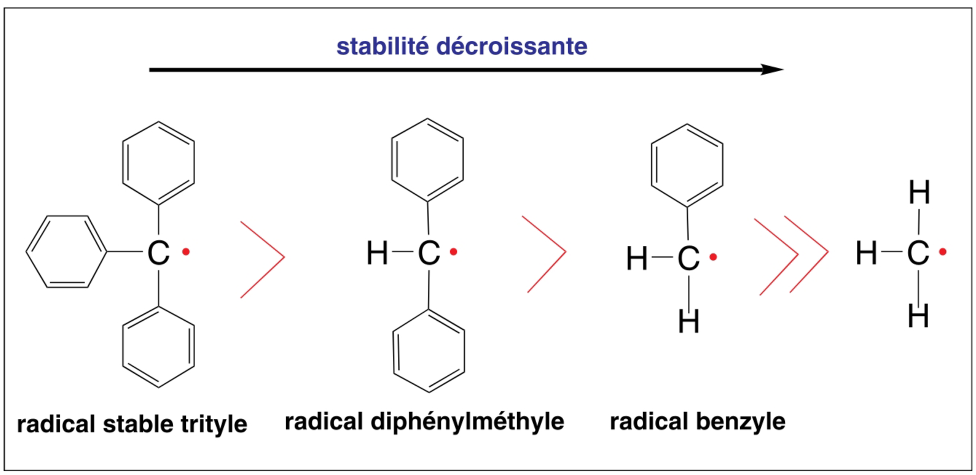


Figure 6.6

Certains radicaux sont tellement stabilisés par délocalisation de l'électron célibataire, qu'ils sont isolables, recristallisables et peuvent être stockés. C'est le cas du diphénylpycrylhydrazyle déjà cité (schéma 6.42), de **l'oxoverdazyle** (stabilisé par résonance), ou de certains **nitroxydes** (dans ce cas, la gêne stérique apportée par les quatre groupes méthyles diminuent la réactivité du radical) (figure 6.7).

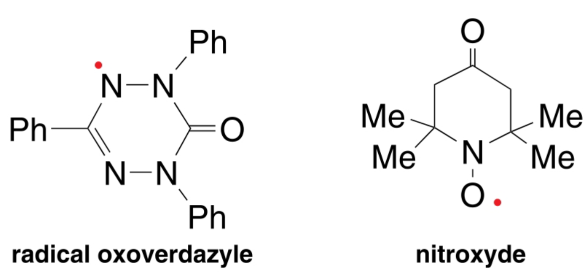


Figure 6.7

L'homolyse d'une liaison de ***DH°*** comprise entre 200 et 400 kJ mol^{-1} peut être le résultat d'une **réaction photochimique** (rayonnement UV), ou d'une **thermolyse**. Il en est ainsi pour l'acétone et le chlore (schéma 6.44).

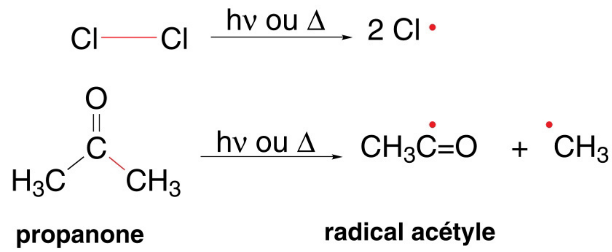


Schéma 6.44

De même, certaines molécules qui ont dans leurs structures des liaisons très faibles comme la liaison O-O des peroxydes d'aroyles Ar-CO-O-O-CO-Ar, avec des ***DH°*** comprises entre 80 et 170 kJ mol^{-1}, forment facilement, par chauffage à une température inférieure à 100 °C, et en solution, des radicaux aroyloxy Ar-CO-O•. Ils sont aussitôt décomposés en deux radicaux aryles Ar• et une molécule d'anhydride carbonique. Ces peroxydes sont utilisés comme initiateurs de réactions radicalaires (schéma 6.45).

<u>Un **initiateur de réactions radicalaires**</u> est donc un composé qui libère des radicaux, en conditions expérimentales douces (température peu élevée, photolyse). Ajouté <u>en très faible quantité</u> à des réactifs susceptibles de réagir entre eux selon un **mécanisme radicalaire en chaîne**, il initie cette réaction par un premier apport de radicaux en quantité limitée, au milieu réactionnel.

Certains azoalcanes font aussi partie de ce groupe de molécules comme l'**AIBN** ou **2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile)** (schéma 6.45).

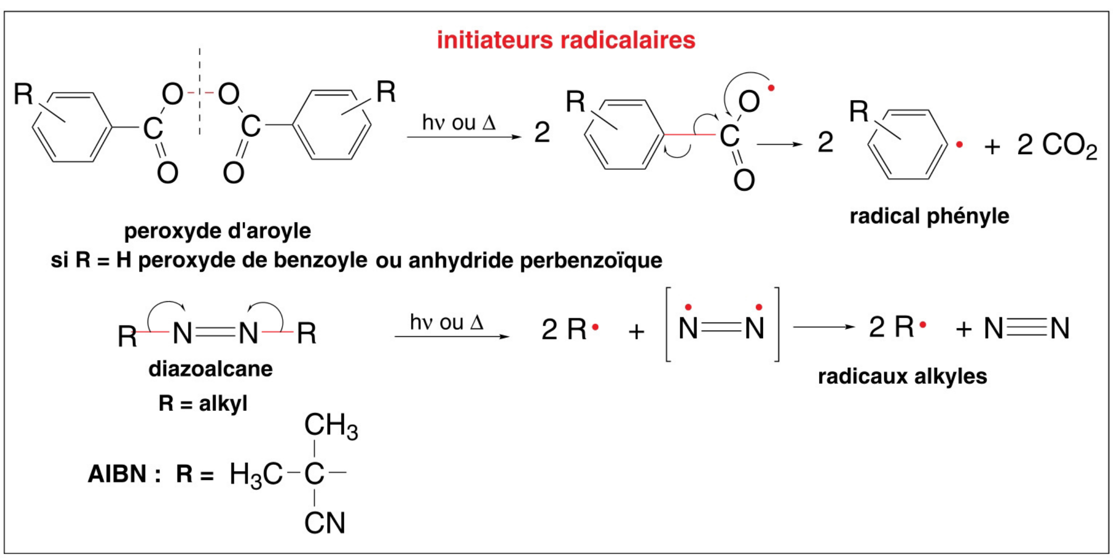


Schéma 6.45

Des **réactions redox** sont aussi susceptibles de libérer des radicaux à partir du peroxyde de benzoyle ou d'un sel de benzodiazonium et de sels cuivreux Cu^{+} lesquels sont oxydés par transfert d'un électron en sels cuivriques Cu^{2+} (schéma 6.46).

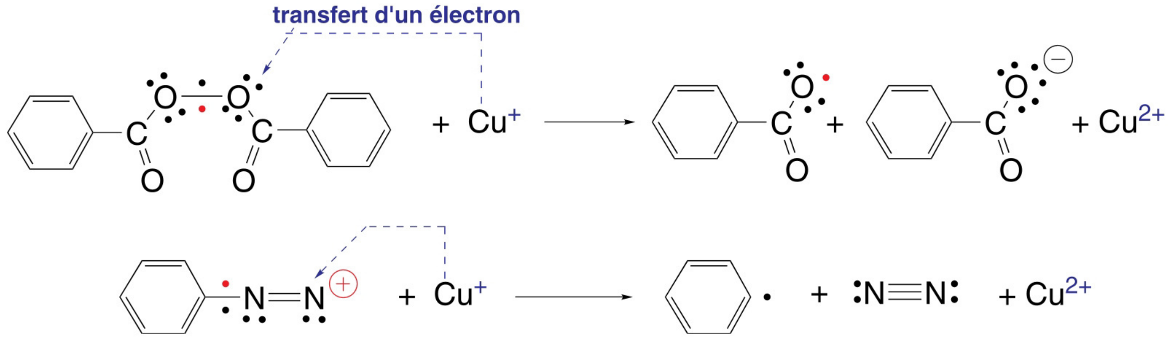


Schéma 6.46

Certaines **réactions électrolytiques** donnent lieu à la formation de radicaux qui sont immédiatement convertis en d'autres composés. C'est le cas de la **réaction de *Kolbe*** qui consiste à effectuer une électrolyse d'un sel d'acide organique. L'ion carboxylate perd un électron sous l'effet du courant électrique ce qui le transforme en radical carboxylate lequel étant instable fournit un radical alkyle et une molécule d'anhydride carbonique. Le couplage de deux radicaux alkyles conduit ensuite à la formation d'un alcane symétrique (schéma 6.47).

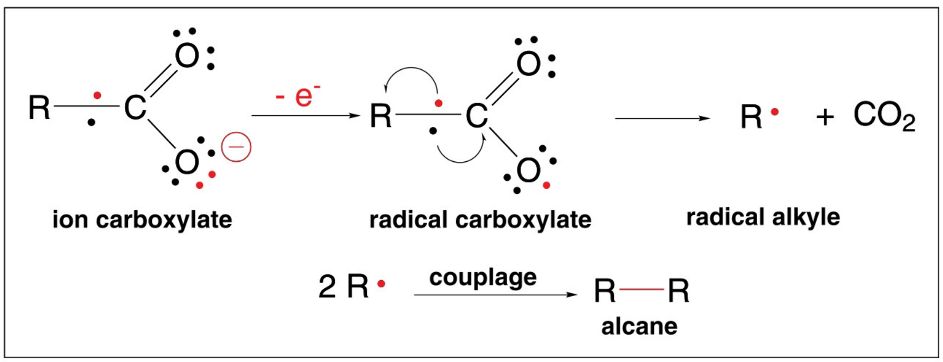


Schéma 6.47

6.12.3 – Les radicaux nucléophiles et électrophiles

D'une manière générale, les radicaux libres sont plutôt considérés comme des entités électrophiles.

Les radicaux sont des entités chimiques neutres. Toutefois, on peut distinguer deux types de radicaux, dits nucléophiles et électrophiles, selon la densité électronique du carbone radicalaire. Les **radicaux nucléophiles** sont caractérisés par un carbone radicalaire qui a une densité électronique relativement élevée car il subit les effets inducteurs $+I$ de groupes alkyles, comme dans le radical *tertio*butyle, ou la contribution des électrons π d'une double liaison C=O, comme dans le radical propanoyle. Les **radicaux électrophiles** ont un carbone radicalaire à densité électronique faible, car il subit l'effet de groupes attracteurs par effet $-I$, comme le radical trifluorométhyle, ou le radical triéthoxycarbonylméthyle. En réalité, la différence entre eux n'est pas comparable avec de vrais réactifs électrophiles ou nucléophiles chargés comme les carbocations ou les carbanions. **Il s'agit plutôt d'une différence de réactivité envers les alcènes, les alcynes, et lors de substitutions de certains hétérocycles** (§ 6.11.5.4) (figure 6.8).

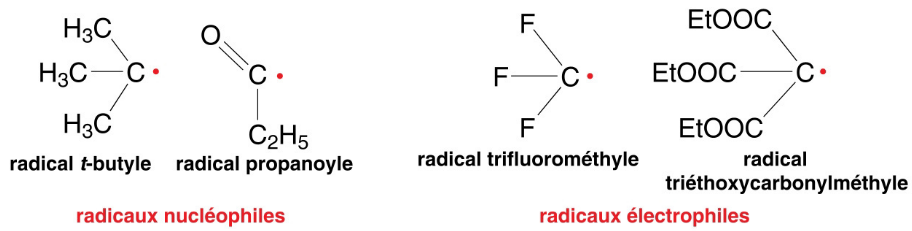


Figure 6.8

6.12.4 – Les réactions de *Minisci*

Les **réactions de *Minisci*** (1968) permettent de former des radicaux « nucléophiles » et « électrophiles ».

Les radicaux nucléophiles sont produits à partir de peroxydes (hydroperoxyde de *tertio*butyle, hydroperoxyde d'hydrogène), de sels métalliques (Fe^{2+}, Ag^{+}...) et d'un composé organique qui libère le radical par perte de H•.

L'hydroperoxyde de *tertio*butyle réagit avec le sulfate ferreux pour produire un radical *tertio*butyloxy instable et très réactif qui, en présence de propanal, fournit le radical nucléophile propanoyle à côté d'alcool *tertio*butylique (schéma 6.48).

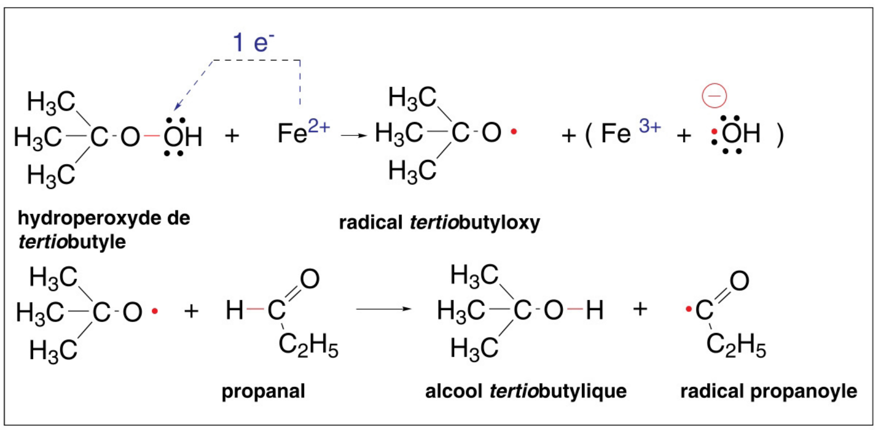


Schéma 6.48

L'acide triméthylacétique est oxydé par un sel d'argent Ag^{2+} (qui résulte de l'action du persulfate d'ammonium sur le nitrate de Ag^{+}) en un radical triméthylacétate, instable, qui se décarboxyle immédiatement en radical nucléophile *tertio*butyle (schéma 6.49).

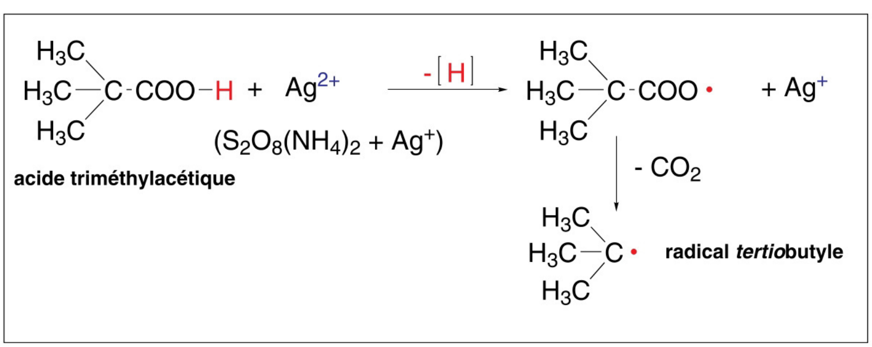


Schéma 6.49

Le radical triéthoxycarbonylméthyle est formé par action d'un sel de manganèse Mn^{3+} sur le triéthoxycarbonylméthane (schéma 6.50).

$$Mn^{3+} + H\text{-}C(COOEt)_3 \xrightarrow{-[H]} Mn^{2+} + {}^{\bullet}C(COOEt)_3$$

Schéma 6.50

6.12.5 – Les réactions radicalaires

Les réactions des radicaux sont nombreuses et souvent complexes.

Les réactions radicalaires sont presque toujours des réactions très rapides (en chaîne) qui peuvent produire des explosions, si elles ne sont pas maîtrisées. Les réactions explosives sont radicalaires. Contrairement aux réactions dites ioniques, la nature du solvant n'a qu'une importance relative. Souvent, elles conduisent à des racémisations en raison de la possibilité d'attaques soit des deux côtés du plan dans lequel le radical s'inscrit, soit en raison de l'inversion du système pyramidal (comme les amines, figure 4.23) lorsque le radical possède cette structure.

Les réactions les plus classiques sont **la dismutation** (ou disproportionation), **le couplage entre deux radicaux**, **le déplacement d'un radical hydrogène** entre un radical et un alcane, **la substitution des alcanes**, **l'addition sur les composés éthylèniques**, **l'addition-élimination de radicaux** (substitution aromatique), **les polymérisations radicalaires et les auto-oxydations**.

Dans de nombreux cas, on distingue trois parties dans une réaction radicalaire :

– **l'initiation** qui permet l'apparition des premiers radicaux, puis

– les **réactions en chaîne ou propagation**, la même réaction se reproduit en fournissant le produit de la réaction et un radical, et enfin,

– **la terminaison** qui permet de faire disparaître les derniers radicaux formés.

De nombreux exemples sont donnés ci-après à partir de § 6.12.5.d.

Les réarrangements, déplacements d'atomes ou de groupes sur le carbone radicalaire afin de créer un radical plus stable, comme pour les carbocations, sont quasi inexistants pour les radicaux alkyles, ressemblant ainsi aux carbanions (§ 6.13). Toutefois, il existe quelques réarrangements très spécifiques (§ 6.12.5.i).

6.12.5.a – Dismutation (ou disproportionation)

Deux radicaux alkyles primaires **portant un hydrogène en position α du carbone radicalaire** ($C_\alpha H$) peuvent réagir l'un sur l'autre pour donner une molécule d'alcane et une molécule d'alcène selon le mécanisme suivant qui fait intervenir le déplacement d'un radical hydrogène. **Le radical est donc d'une part, oxydé (alcène) et d'autre part, réduit (alcane)** (schéma 6.51).

Toutes les réactions, y compris celles qui ne font pas intervenir de radicaux, qui ainsi produisent à partir d'un composé unique, un mélange en quantités égales de leurs dérivés d'oxydation et de réduction sont appelées **réactions de dismutation**.

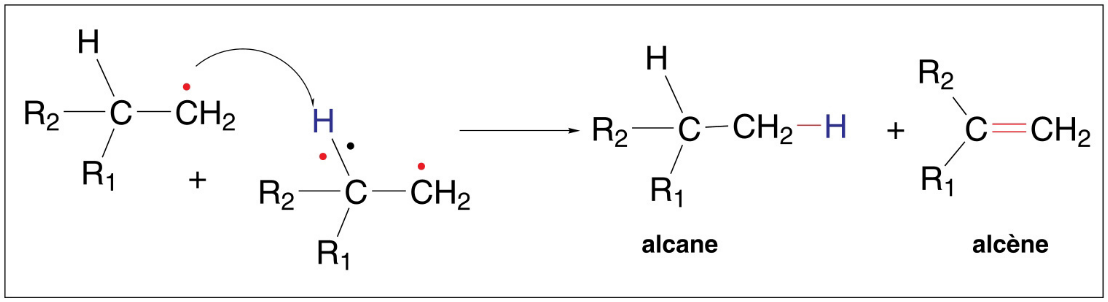


Schéma 6.51

6.12.5.b – Couplage radicalaire

C'est la formation d'une liaison entre deux radicaux identiques ou différents. C'est la **réaction inverse de l'homolyse d'une liaison** (schéma 6.52).



Schéma 6.52

C'est aussi l'un des mécanismes proposés dans la **réaction de *Wurtz*** (1855) qui consiste à chauffer ensemble deux molécules de bromure d'alkyle en présence de sodium afin d'obtenir un alcane symétrique (schéma 6.53).

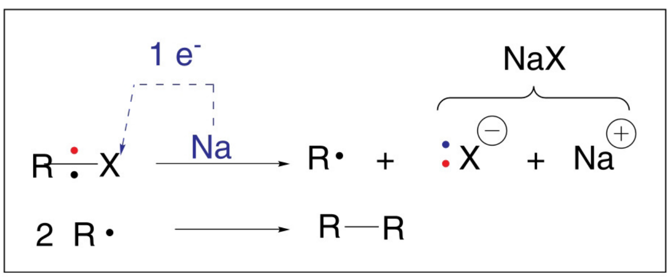


Schéma 6.53

Rappel : le couplage radicalaire représente aussi la dernière partie de la réaction de *Kolbe* (schéma 6.47).

6.12.5.c – Stabilisation de radicaux par échange de radical H• entre radical instable et alcane ramifié

Un radical alkyle (primaire ou secondaire) instable ou peu stable, réagit avec un alcane ramifié pour former un nouveau radical <u>**plus stable**</u> par déplacement d'un radical hydrogène (schéma 6.54). **La réaction inverse n'est pas possible**.

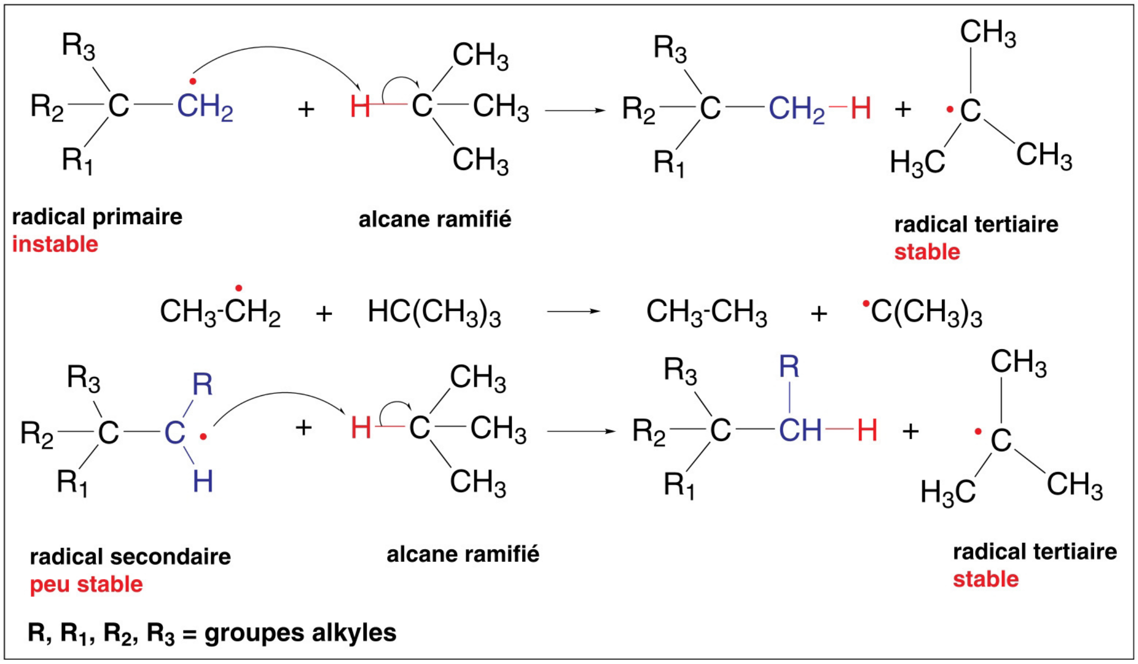


Schéma 6.54

6.12.5.d – Réactions de substitution

La réaction **d'halogènation des alcanes sous rayonnement UV** est un exemple classique de substitution radicalaire (schéma 6.55).

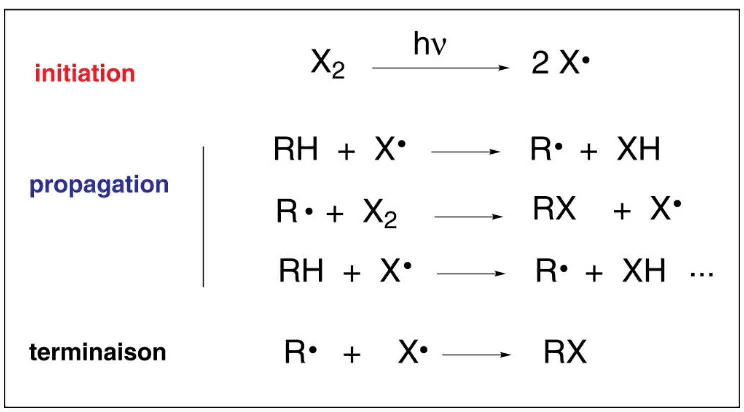


Schéma 6.55

L'halogène (brome ou chlore), forme d'abord des radicaux halogènes X• en présence de lumière visible ou UV, ce qui représente **l'initiation de la réaction**. Ces radicaux attaquent l'alcane RH pour fournir une molécule d'halogènure d'hydrogène et un radical alkyle. Ce dernier, en présence de l'halogène produit un monohalogènure d'alkyle. Le radical halogène qui l'accompagne peut, soit réagir avec une nouvelle molécule d'alcane s'il en reste dans le milieu avec **propagation de la réaction en chaîne**, soit, dans le cas d'un excès de chlore par rapport à l'alcane, attaquer le monohalogénure d'alkyle déjà formé s'il existe plusieurs hydrogènes susceptibles d'être substitués par un

halogène, comme dans le cas du méthane. La réaction se poursuit à partir du monohalogénure d'alkyle pour conduire successivement à un dihalogènure d'alkyle, puis un trihalogénure d'alkyle, etc., selon le nombre d'hydrogènes substituables et le nombre de moles d'halogène mises en réaction pour une mole d'alcane (donc selon la stœchiométrie), et cela, jusqu'à épuisement des réactifs.

La terminaison de la réaction correspond le plus souvent à un couplage d'un radical X• et d'un radical alkyle.

Cette réaction appliquée à des alcanes autres que le méthane conduit à un mélange de composés mono ou polyhalogénés. Toutefois, avec l'éthane, le cyclohexane, ou le 2,2-diméthylpropane (néopentane), un monohalogénure peut être obtenu.

Dans le cas de **la chloration du méthane** (schéma 6.56), et selon la quantité de chlore mise en réaction, il se forme successivement **le chlorure de méthyle**, **le chlorure de méthylène**, **le chloroforme**, puis **le tétrachlorure de carbone**.

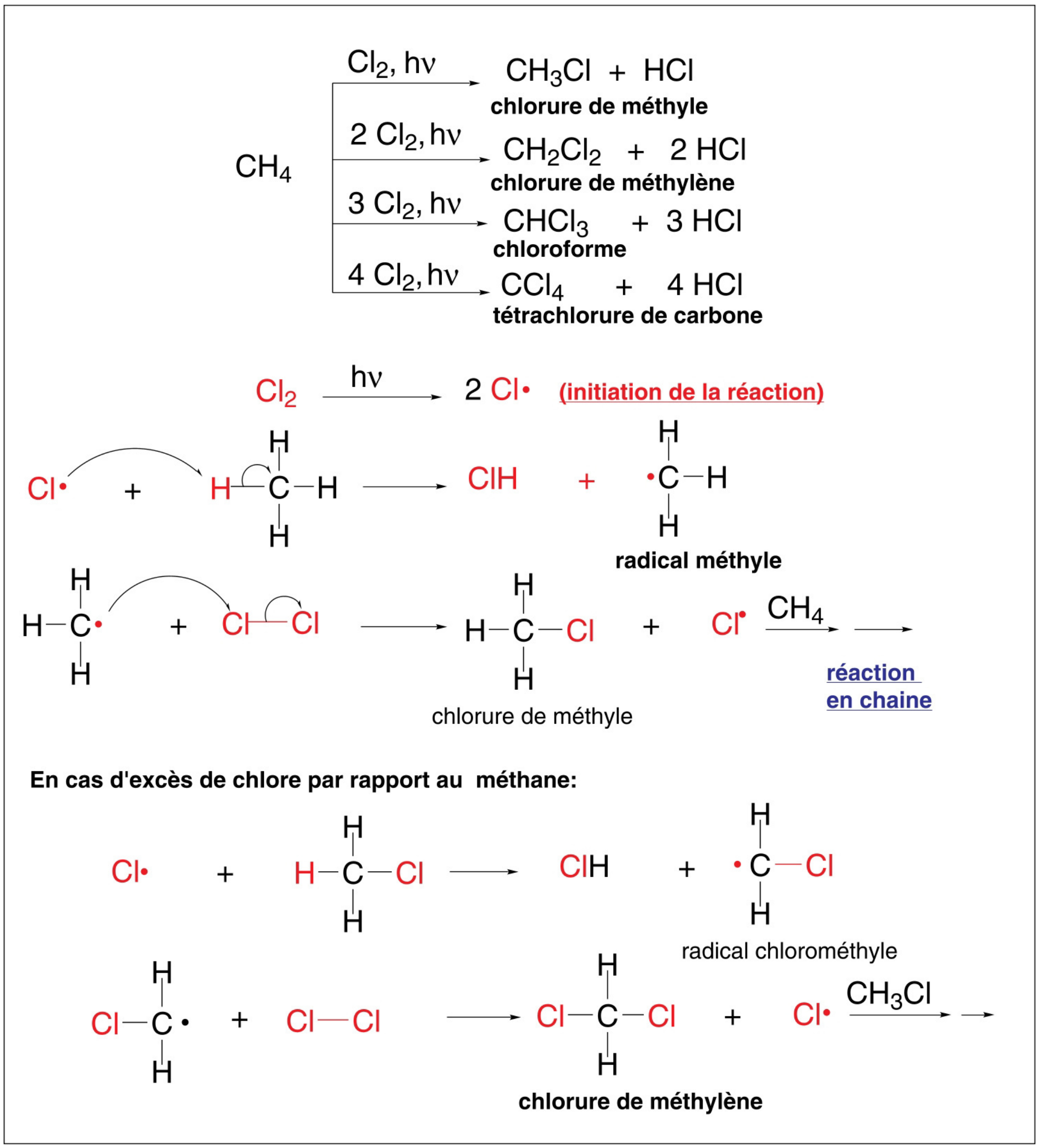


Schéma 6.56

L'halogénation est favorisée sur les carbones primaires par rapport aux carbones secondaires et tertiaires.

Cette réaction de substitution peut être appliquée à des groupes alkyles liés à des groupes aryles ou fonctionnels.

La présence d'un groupe phényle oriente l'attaque en α de ce groupe, les carbones aromatiques sont plus difficiles à substituer que ceux des chaînes aliphatiques qu'ils portent. Si des groupes fonctionnels sont présents dans la molécule, ceux qui ont un effet $+I$ comme –OR (R = alkyl) orientent l'attaque du radical X• en position α de ce groupe. La présence de groupes à effet $-I$, par exemple, acides ou esters, défavorise l'attaque de ce radical dans leur environnement.

D'une manière générale, la sélectivité de la bromation est plus élevée que celle de la chloration.

Ces réactions s'accompagnent de nombreux composés secondaires tels que de l'hydrogène, des alcanes et leurs dérivés halogénés à chaînes plus longues que l'alcane de départ... et qui peuvent être le résultat de ruptures de chaines carbonées, d'ouverture de cycles, suivies ou non d'halogénations et de couplages de radicaux divers.

La fluoration est particulièrement difficile à contrôler en raison de la haute réactivité du fluor.

L'iodation est difficile et nécessite l'emploi d'une lumière à 184,9 nm. Elle est peu utilisée car la présence dans le milieu réactionnel d'acide iodhydrique, excellent réducteur, favorise la possibilité d'une réduction de l'iodure d'alkyle formé dans la réaction.

Certaines halogénations peuvent être effectuées en utilisant des réactifs halogénés tels que les monoxydes de brome ou de chlore (X_2O), l'hypobromite et hypochlorite de *t*-butyle (*t*-Bu-OX), le phosgène ($COCl_2$), sous rayonnement UV, ou les *N*-haloamines (R_2NCl), en présence d'acide sulfurique (sous rayonnement UV, ou de sels ferreux comme catalyseurs)... L'addition d'un initiateur tel qu'un peroxyde est nécessaire. Les mécanismes sont différents de ceux indiqués pour les réactions avec les halogènes. Sous l'action de la lumière et en présence de l'initiateur, un radical alkyle est formé. Il réagit alors avec le réactif halogéné pour donner un halogénure d'alkyle et un nouveau radical qui extrait un hydrogène d'une molécule d'alcane en formant un nouveau radical alkyle et ainsi de suite. Pour l'hypochlorite de *t*-butyle, en présence de peroxyde de *t*-butyle, le mécanisme est le suivant (schéma 6.57) :

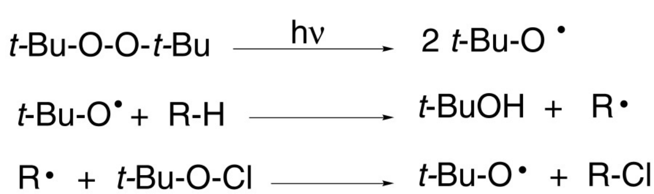


Schéma 6.57

Dans le cas des *N*-haloamines, le mécanisme est plus complexe (schéma 6.58). Il se forme un radical-cation aminium qui, en réagissant sur l'alcane ou le groupe alkyle d'un composé fonctionnel, en extrait un radical H•. Le radical alkyle correspondant qui en résulte fournit le dérivé halogéné et un radical-cation aminium, en présence de l'haloamine protonée.

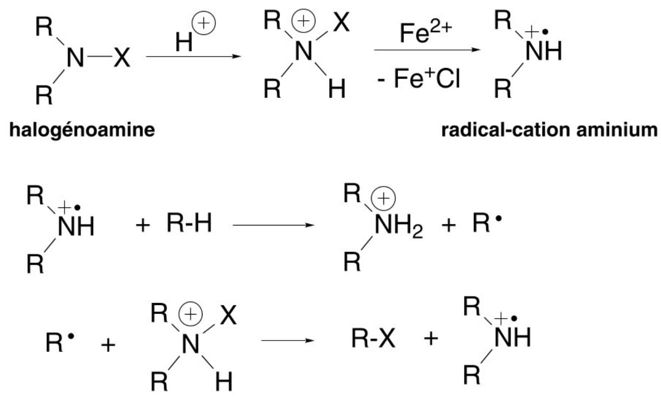


Schéma 6.58

L'halogénation en position α de la double liaison des composés allyliques représente un cas particulier de substitution radicalaire (schéma 6.59). Les réactifs les plus utilisés sont le bromo et le chlorosuccinimide, respectivement, NBS et NCS. Avec le NBS, des peroxydes initiateurs sont nécessaires, le solvant est le tétrachlorure de carbone, et la réaction est connue sous le nom de **bromation de *Wohl-Ziegler*** (1942). Pour le NCS, les catalyseurs sont le plus souvent des dérivés séléniés comme les chlorures d'arylsélényles ArSeCl ou les disélénides ArSeSeAr. La réaction est très sélective.

Dans le cas de NBS, c'est en réalité le brome qui est le véritable réactif. Le NBS permet sa libération constante et à faible concentration dans le milieu. La réaction d'initiation fait intervenir HBr ou Br_2 présent sous forme de traces dans le NBS. Sous l'action d'un initiateur, par exemple un peroxyde, un radical Br• est libéré. Ce radical réagit sur un composé allylique en formant un radical allylique et de l'acide bromhydrique. L'action de cet acide sur le NBS permet la libération de brome lequel réagit avec le radical allylique pour former le dérivé bromé correspondant.

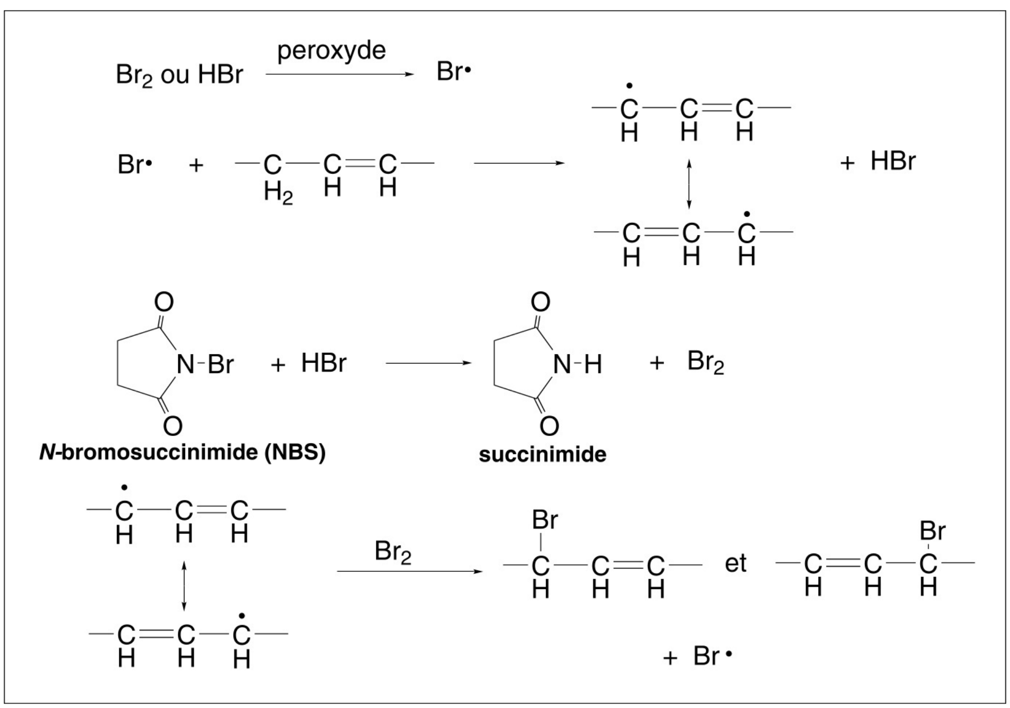


Schéma 6.59

La résonance du radical allylique explique la formation de deux isomères lorsque le composé allylique est asymétrique comme dans l'exemple donné ci-après (schéma 6.60) :

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow[CCl_4]{\text{NBS, peroxyde}} CH_3\text{-}CH_2\text{-}CHBr\text{-}CH{=}CH_2 \text{ et } CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2Br$$

Schéma 6.60

Si le composé allylique porte deux substituants alkyles différents, la réaction s'effectue de préférence sur un carbone secondaire plutôt que sur le carbone primaire (schéma 6.61).

$$CH_3\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3 \xrightarrow[CCl_4]{\text{NBS, peroxyde}} CH_3\text{-}CHBr\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_3$$

Schéma 6.61

La substitution du benzène par un radical s'effectue par une réaction d'addition-élimination. Dans le cas du benzène (schéma 6.62), le radical phényle, provenant du chauffage de peroxyde de benzoyle C_6H_5-CO-O-O-CO-C_6H_5, initiateur radicalaire ajouté au milieu, attaque le benzène (ou ses dérivés) pour former un radical stabilisé par résonance (réaction rapide). Ce radical évolue ensuite plus lentement, soit vers la perte d'un radical H• (addition-élimination) ce qui nécessite la présence d'un radical du milieu (**1**), soit en se dismutant (**2**)(§ 6.12.5.a), soit enfin, en se dimérisant (**3**).

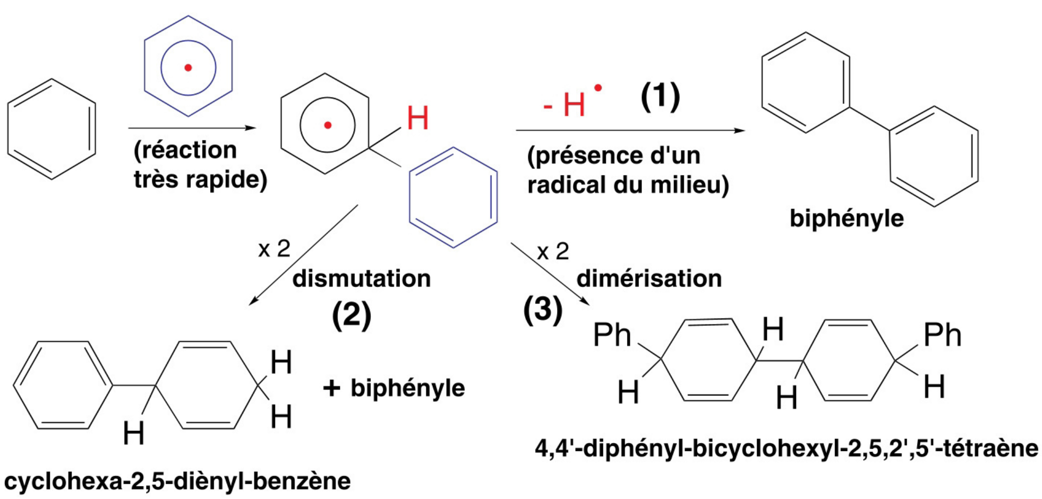


Schéma 6.62

Les radicaux nucléophiles, préparés selon la méthode de *Minisci* (§ 6.12.4), attaquent de manière préférentielle, les structures à faibles densités électroniques. Par exemple, le radical *tertio*butyle ou le radical propanoyle attaquent les sels de pyridinium en α de l'azote quaternaire, positions à très faible densité électronique. Il se forme d'abord un radical-cation qui perd un radical H• pour conduire aux dérivés substitués correspondants.

Dans le cas du furane, hétérocycle π-excédentaire, l'attaque des radicaux électrophiles est favorisée ; le radical triéthoxycarbonylméthyle, par attaque en position α, conduit à un radical délocalisé sur le cycle qui perd ensuite un radical H• avant de fournir le résultat de la substitution (schéma 6.63).

Note : dans un **hétérocycle π-excédentaire**, les carbones de l'hétérocycle ont des densités électroniques supérieures à celles des carbones du benzène, et inversement pour **un hétérocycle π-déficitaire**. Pour simplifier, on peut écrire que dans le benzène, 6 électrons π délocalisés sont distribués sur six carbones ce qui fait un électron / carbone. Dans la pyridine, l'effet électroattracteur de C=N attire les électrons vers l'azote et chaque atome de carbone a « moins d'un électron π » par atome de carbone d'où un hétérocycle π-déficitaire. Par contre, dans le furane, l'oxygène a un effet -*I* et +*M,* et 6 électrons sont distribués sur cinq éléments. Chaque atome du cycle a « plus d'un électron π délocalisé », il est dit excédentaire.

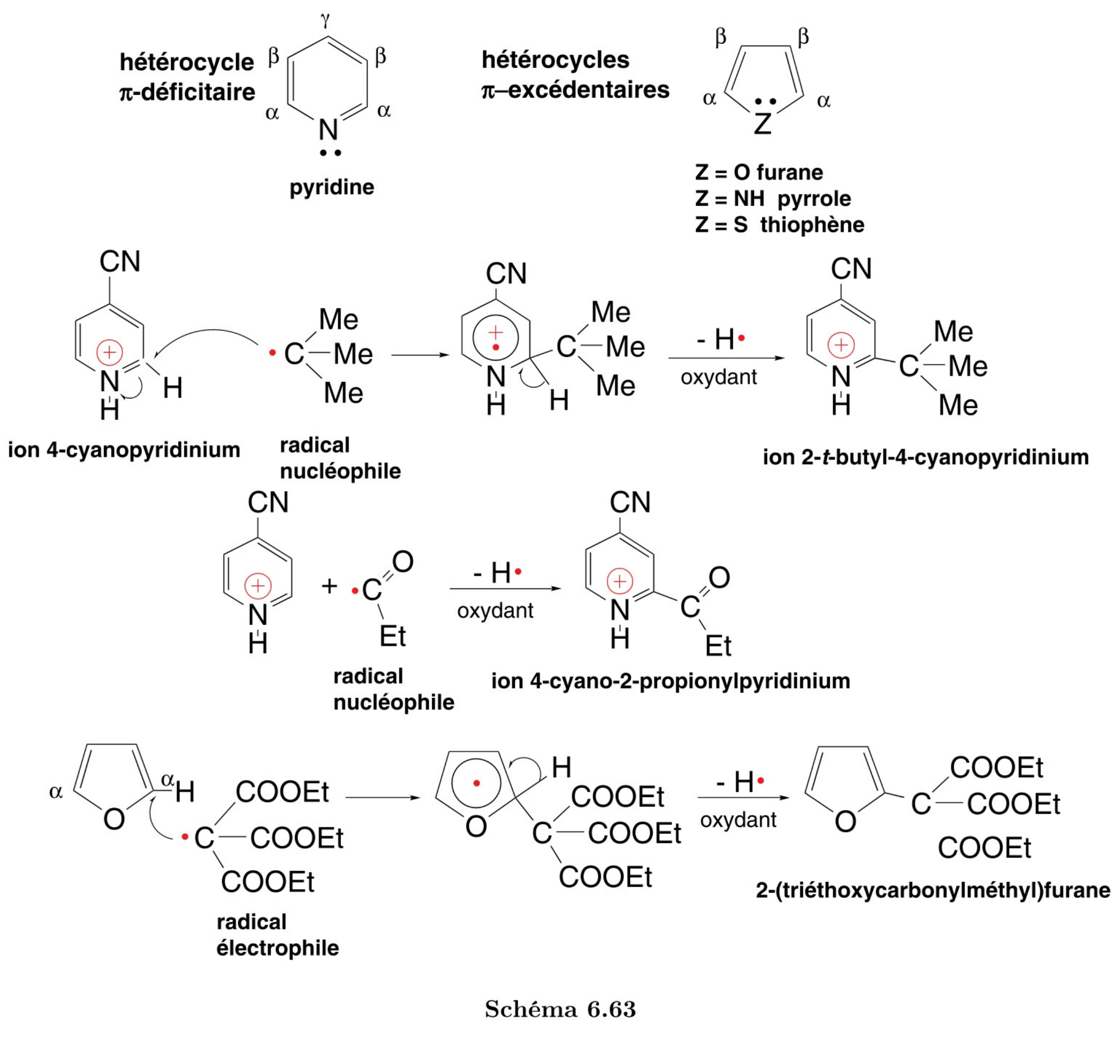


Schéma 6.63

6.12.5.e – Additions de radicaux sur les doubles liaisons

- Halogénation radicalaire de composés éthylèniques

L'addition d'halogènes sur un alcène peut s'effectuer, soit par un mécanisme ionique (§ 9.1.4) favorisé par un solvant polaire et la présence d'acides de *Lewis*, soit par un

mécanisme radicalaire, dans un solvant non polaire, ou en phase gazeuse, par addition d'un initiateur de réactions radicalaires en quantités catalytiques décomposé par chauffage, ou directement, sous l'action d'un rayonnement UV.

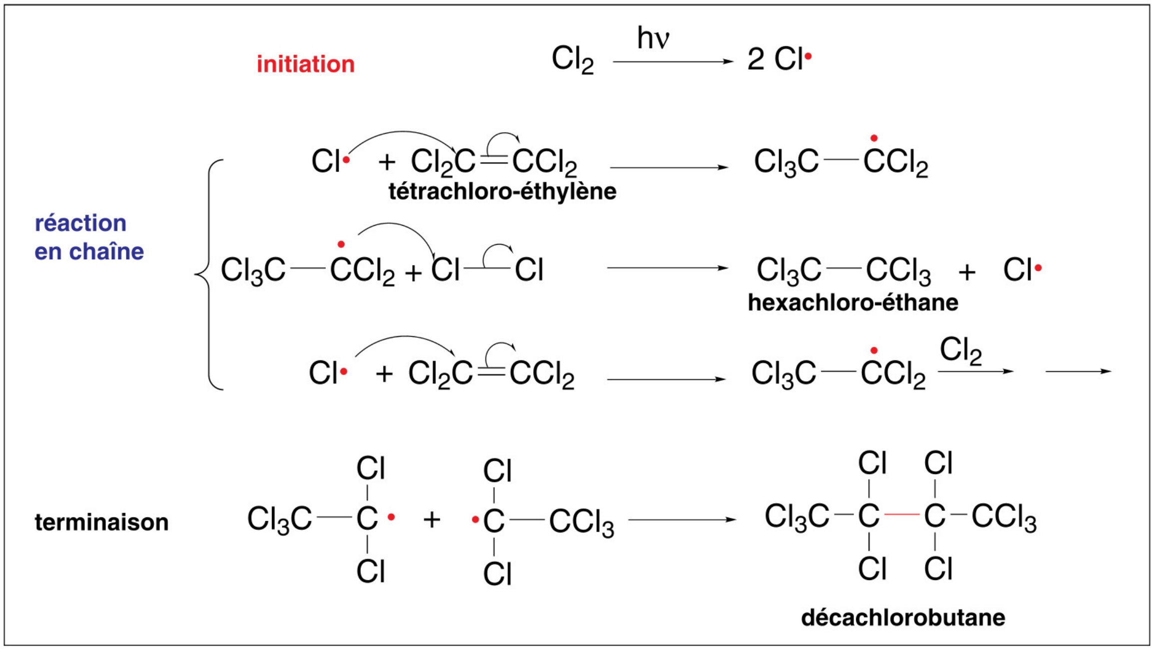


Schéma 6.64

La chloration radicalaire du tétrachloroéthylène (schéma 6.64) débute par la formation de deux radicaux Cl• à partir d'une molécule de chlore, sous l'action d'un rayonnement UV (**initiation**). Le caractère électronégatif de l'atome de chlore facilite la réaction du radical Cl• avec la double liaison éthylènique. Il se forme d'abord un nouveau radical qui, par réaction avec les molécules de chlore présentes dans le milieu, fournit le produit final, l'hexachloroéthane, et un radical Cl• qui permet que la réaction se renouvelle et ainsi de suite, jusqu'à disparition des réactifs (**réaction en chaîne**). En raison de la formation de 2 radicaux Cl• lors de l'initiation, deux chaînes de réactions coexistent. La vitesse de la réaction est fonction de l'intensité lumineuse du rayonnement UV. Plus elle est élevée, plus la réaction est rapide.

La **terminaison** de la réaction résulte du couplage de deux radicaux intermédiaires.

Note : le choix du tétrachloroéthylène comme exemple est lié au fait qu'une telle molécule n'ayant pas d'hydrogène ne peut pas donner lieu à une réaction de substitution, réaction possible après addition de l'halogène et en cas d'excès de ce dernier.

La réversibilité de ces réactions (retrait des halogènes et retour à un alcène) est générale et sa facilité est en ordre inverse de la réactivité des halogènes vis-à-vis des doubles liaisons, c'est-à-dire : $Cl_2 > Br_2 >> I_2$.

Cette propriété a été utilisée pour l'isomérisation de composés éthyléniques *cis* en composés *trans*, plus stables, en présence de quantités catalytiques de brome (schéma 6.65).

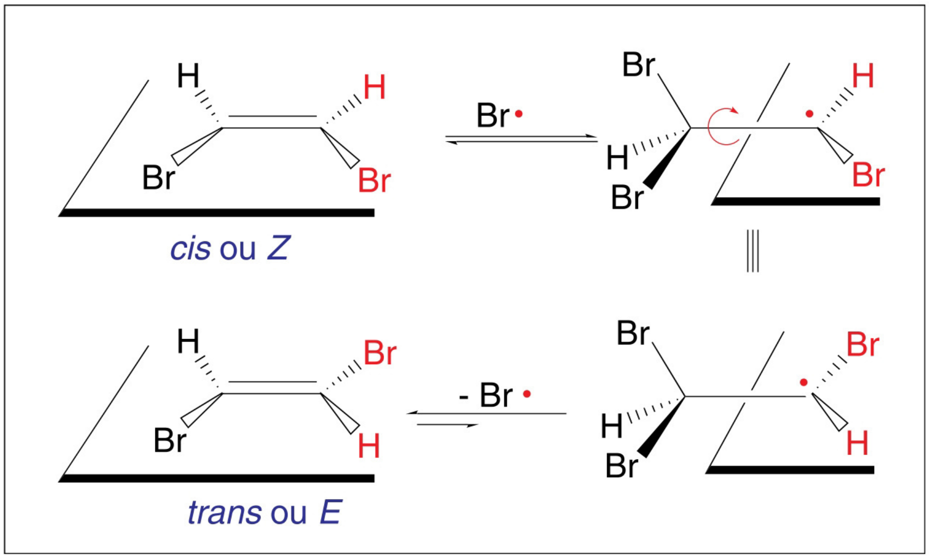


Schéma 6.65

La présence d'oxygène a pour effet de diminuer la vitesse de la réaction. A forte concentration il devient un **inhibiteur** (schéma 6.66). L'oxygène peut être considéré comme un diradical. En présence d'autres radicaux, il y a couplage pour former un radical peroxyle dont la réactivité est très faible avec les alcènes. Il réagit avec un radical du milieu pour former un peroxyde (composé instable, avec décomposition explosive).

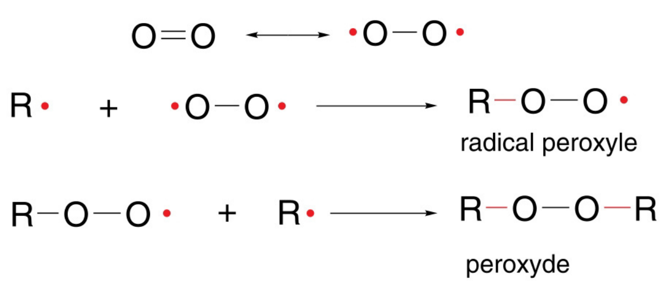


Schéma 6.66

L'halogénation directe par le fluor d'un alcène est souvent explosive… et ne nécessite donc pas un rayonnement UV !

-Chloration ou bromation radicalaire du benzène et des alkylbenzènes

La chloration ou la bromation du benzène est une réaction radicalaire. Elle nécessite un rayonnement lumineux (ou la présence en quantité catalytique d'un peroxyde) pour s'accomplir. Lorsqu'une molécule de chlore est ajoutée à une molécule de benzène, les deux atomes de chlore s'additionnent en position *trans*. En présence de 3 molécules de chlore, plusieurs stéréoisomères de l'hexachloro-cyclohexane sont formés (schéma 6.67).

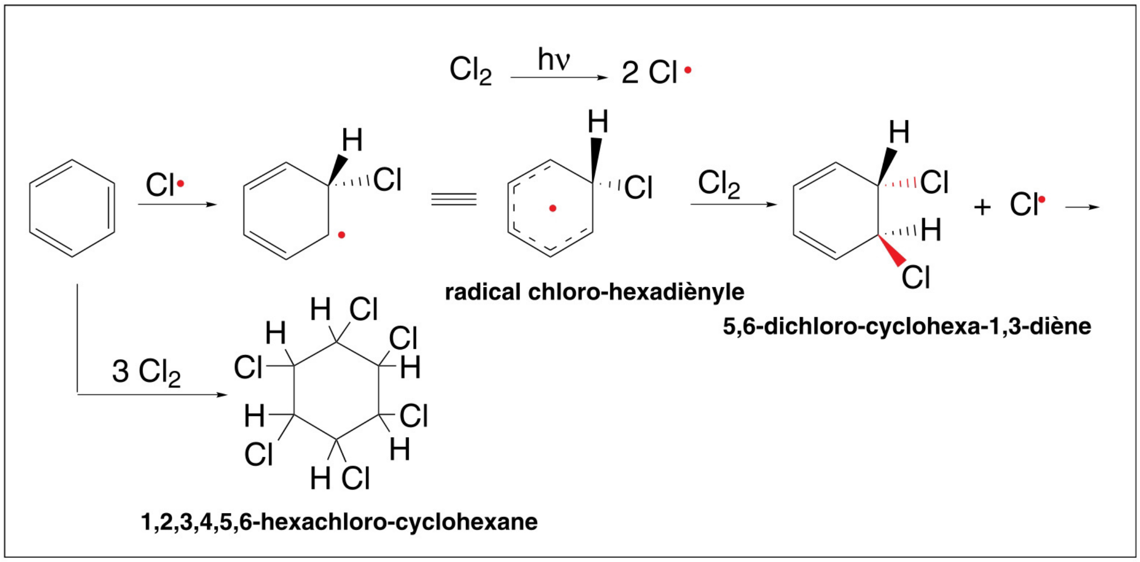


Schéma 6.67

Les alkylbenzènes, comme le toluène, sont chlorés, selon une réaction de substitution, sur le groupe alkyle, de manière préférentielle. C'est ainsi que le chlorure de benzyle peut être préparé. Sa formation est favorisée en raison de la plus grande stabilité du radical benzyle par rapport à celle du radical de structure hexadiènyle (schéma 6.68).

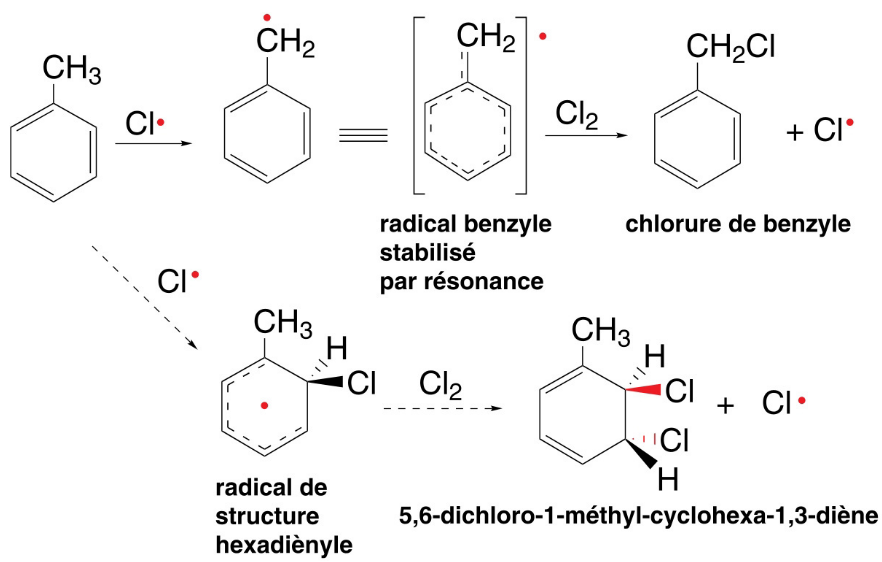


Schéma 6.68

- Addition radicalaire du bromure d'hydrogène sur les alcènes (effet *Kharasch*, addition anti-*Markownikov*)

En présence d'un peroxyde, comme l'anhydride perbenzoïque, initiateur de radicaux libres, le bromure d'hydrogène (et aucun autre halogénure d'hydrogène, pour des raisons thermodynamiques), forme un radical Br• (réaction favorisée par rapport à celle du radical H•). Le radical Br• attaque la double liaison en formant un nouveau radical bromoalkyle (schéma 6.69).

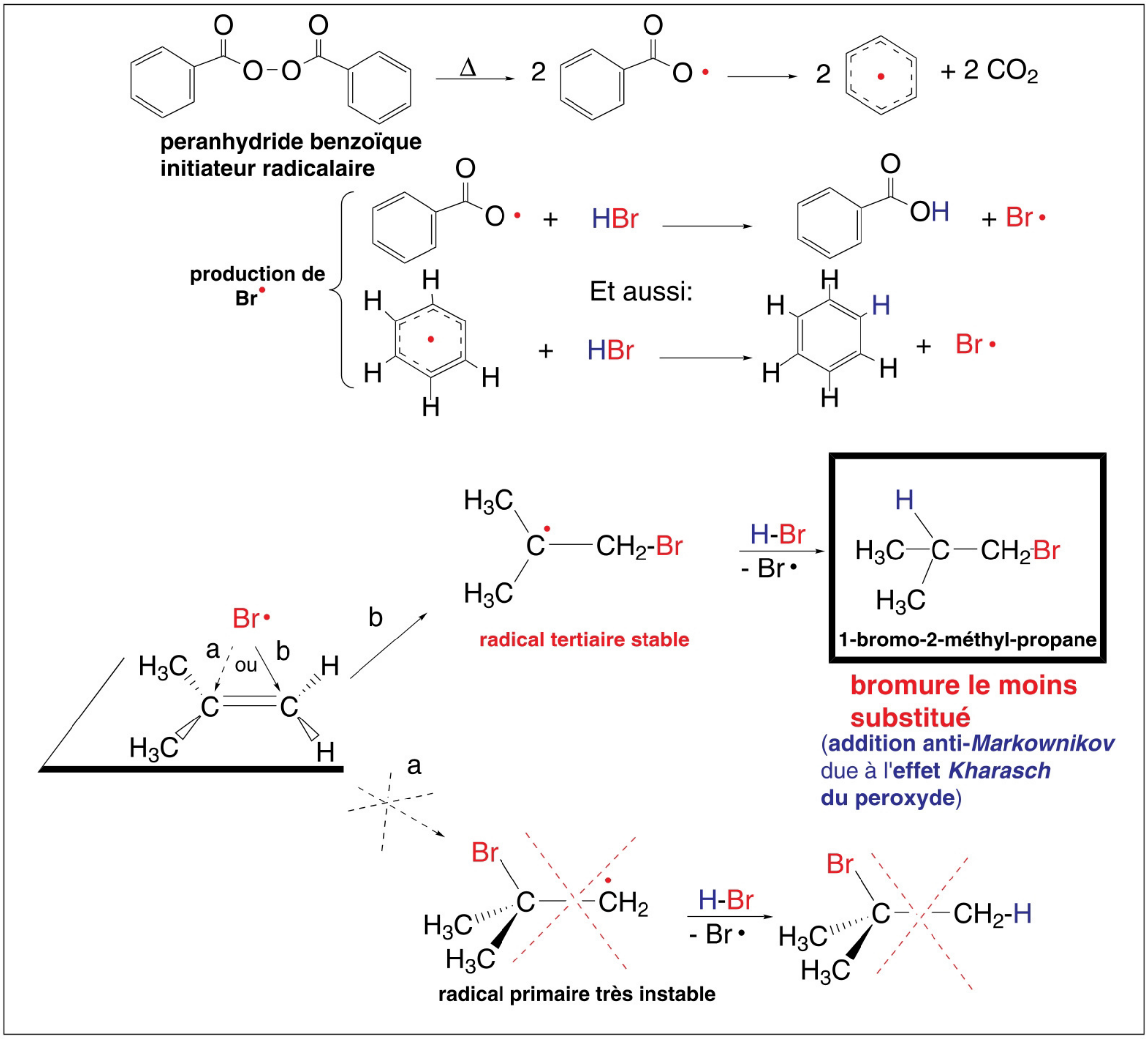


Schéma 6.69

Si l'alcène est dissymétrique, et selon le carbone éthylènique attaqué, deux radicaux peuvent être le résultat de cette réaction. **La réaction s'oriente vers la production du radical le plus stable (tertiaire > secondaire > primaire)**. L'atome de brome est alors lié **<u>au carbone le moins substitué</u>** dans le radical bromoalkyle (schéma 6.69).

Par réaction avec une nouvelle molécule de bromure d'hydrogène, un bromure d'alkyle est obtenu à côté d'un radical Br•, qui attaque de nouveau une molécule d'alcène et la chaîne de réactions se poursuit. La terminaison de cette chaîne fait intervenir des réactions de couplage des radicaux bromoalkyles intermédiaires.

Le bromure d'alkyle qui est obtenu est donc celui, parmi les deux possibles, <u>qui est le moins substitué</u>.

Ce résultat est l'inverse de celui qui est observé lorsque la réaction d'addition du bromure d'hydrogène est effectuée dans un solvant polaire. Dans ce cas, la réaction est ionique et passe par l'intermédiaire d'un ion carbonium ou carbocation et conduit au bromure le plus substitué (réaction de *Markownikov*), d'où le nom de la réaction radicalaire appelée **<u>anti-*Markownikov*</u>,** résultant de **<u>l'effet peroxyde ou effet *Kharasch*</u>** (1933).

La stéréochimie de ces additions est rendue complexe par des possibilités d'isomérisations dues à la présence de très faibles quantités de brome (voir 6.9.6.5a).

On rappelle qu'**une addition sur un alcène est dite *cis* si les deux éléments s'additionnent ensemble du même côté du plan « sp^2 » de l'alcène**, et ***trans*, si chacun des deux éléments s'additionne de part et d'autre de ce plan.**

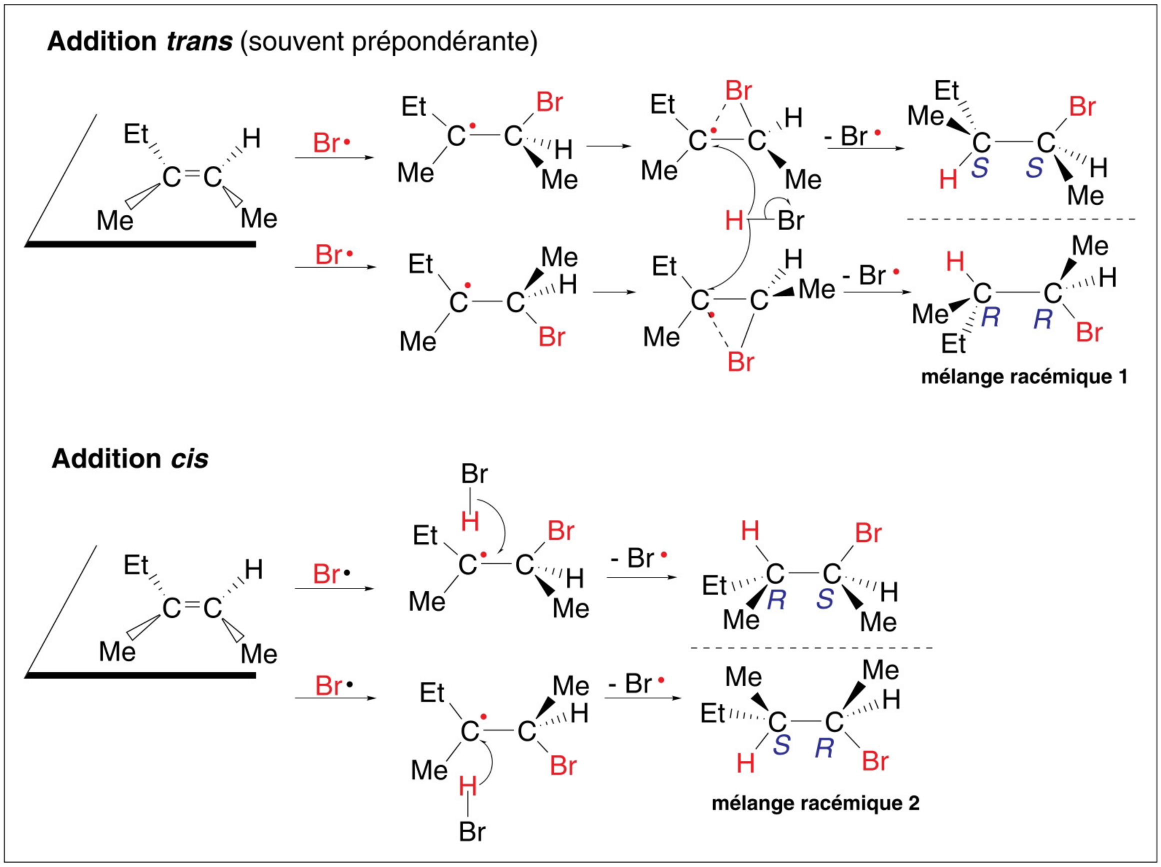


Schéma 6.70

Dans de nombreux cas, et bien que de manière générale les réactions faisant intervenir un radical ne soient pas stéréosélectives (obtention de deux racémiques **1** et **2**) en raison des attaques de chaque côté du plan de type « sp^2 », l'addition radicalaire de HBr sur les alcènes dissymétriques conduit à un mélange de dérivés bromés résultant d'additions *cis* et *trans* (schéma 6.70), avec souvent, une forte stéréosélectivité *trans*, lorsque la réaction d'addition est effectuée avec des réactifs très purs, dans des conditions très douces, à –80 °C, et plus particulièrement pour les cycloalcènes (addition totalement *trans* pour le 1,2-diméthylcyclohexène (schéma 6.71) ou le 2-bromobut-2-ène.

La raison invoquée pour cette tendance à la stéréosélectivité *trans* de l'addition radicalaire du bromure d'hydrogène, dans certains cas, serait liée à la courte demi-vie du premier radical formé par addition de Br• qui permet difficilement la rotation autour de l'axe C-1-C-2 en raison du volume atomique du brome, et à une interaction entre l'atome de brome et le carbone radicalaire qui conduit alors à un radical ponté ne permettant qu'une addition *trans* de H (de HBr), par rapport à Br.

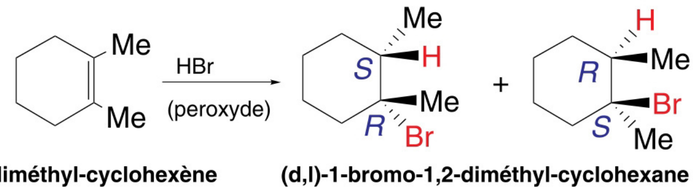


Schéma 6.71

D'autres composés comme les thiols RSH (RS•, H•) ou CCl_4 (CCl_3•, Cl•), sont susceptibles de s'additionner selon un mécanisme radicalaire sur les alcènes.

6.12.5.f – Polymérisation vinylique

Un **polymère** est un composé de masse moléculaire élevée formé à partir de petites molécules appelées **monomères**. Leur nombre peut varier de 100 à 100 000 unités. Les propriétés d'un polymère ne varient pas si l'on fait varier ce nombre, en plus ou en moins, de quelques unités.

Un oligomère est aussi constitué à partir de molécules de monomères mais en nombre restreint, de 4 à 15 unités. A la différence du polymère, le retrait ou l'addition d'unités monomériques fait varier ses propriétés. **L'unité monomérique** est le groupe bivalent dérivé du monomère dont la répétition constitue le polymère.

On distingue les **homopolymères** constitués uniquement d'un seul type de monomère et **les copolymères** qui sont formés à partir d'au moins deux monomères différents qui peuvent être en séquences alternées ou au contraire désordonnées. Il existe des polymères d'addition (par exemple, par polymérisation radicalaire, voir ci-après) formés par additions successives de molécules de monomère avec perte d'atomes résultant de l'addition (polyéthylène, par exemple), et les polymères de condensation qui, comme leur nom l'indique, résultent de la condensation de molécules entre elles avec perte d'une petite molécule à chaque condensation, souvent l'eau (par exemple : diacides sur diols qui fournit des polyesters, ou diacides sur diamines qui permet de préparer des polyamides) (schéma 6.72).

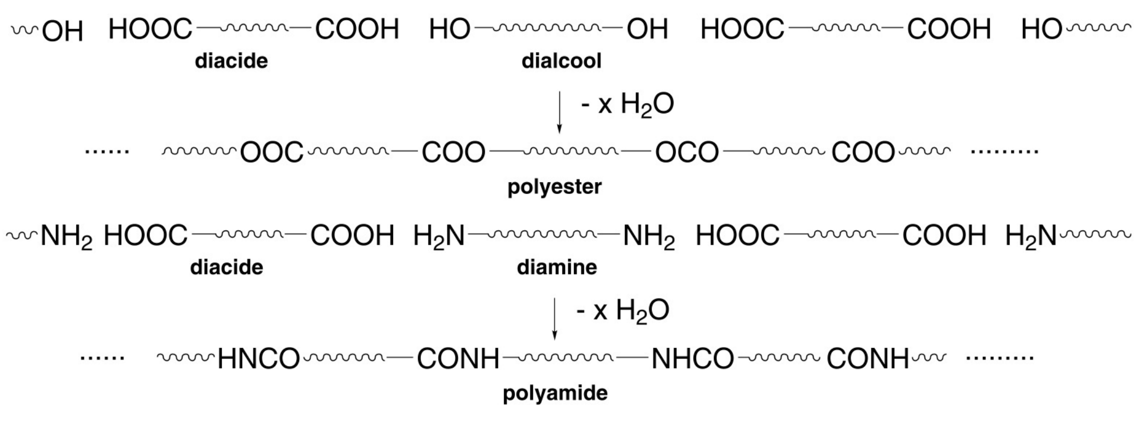


Schéma 6.72

Note : Pour les homopolymères, leurs noms triviaux ou semi-systématiques dérivent de celui du monomère devant lequel on ajoute le préfixe « poly ». Pour les plus communs, des abréviations sont utilisées ou des noms spécifiques. Quelques exemples sont donnés tableau 6.2.

monomère	structure du polymère	nom trivial	abréviation
$CH_2{=}CH_2$	$-(CH_2-CH_2)_n-$	polyéthylène	PE
$CH_2{=}CH-CH_3$	$-(CH_2-CH(CH_3))_n-$	polypropylène	PP
$CH_2{=}C(CH_3)_2$	$-(CH_2-C(CH_3)_2)_n-$	polyisobutylène	PIB
$CH_2{=}C(CH_3)-CH{=}CH_2$	$-(CH_2-C(CH_3){=}CH-CH_2)_n-$	polyisoprène	
$CH_2{=}CH-Ph$	$-(CH_2-CH(Ph))_n-$	polystyrène	PS
$CH_2{=}CHCl$	$-(CH_2-CH(Cl))_n-$	polychlorure de vinyle	PVC
$CF_2{=}CF_2$	$-(CF_2-CF_2)_n-$	polytétrafluoroéthylène ou Téflon	

Tableau 6.2

La polymérisation radicalaire suit le modèle de la plupart des réactions radicalaires : **initiation** par un initiateur de réaction radicalaire comme l'anhydride perbenzoïque, ou l'AIBN dont une partie de la structure se retrouve au début du polymère, **chaîne de réactions radicalaires** (ou **propagation des chaînes**) avec un renouvellement du même mécanisme jusqu'aux **réactions de terminaison** (couplage entre deux radicaux polymères ou avec un radical d'initiateur radicalaire et un radical polymère, et aussi par dismutation). Le mécanisme est donné pour le polyisobutylène (schéma 6.73).

L'oxygène de l'air est susceptible de former des peroxydes en présence d'alcènes. En se décomposant, ces peroxydes libèrent des radicaux qui peuvent initier la propagation des chaines, réaction très rapide voire violente. C'est la raison pour laquelle, les monomères vendus dans le commerce sont stabilisés par de petites quantités **d'inhibiteurs radicalaires** (phénols, quinones) qui agissent comme **antioxydants** pour éviter une polymérisation inopinée.

Les alcènes de petites tailles comme l'éthylène ou le propène sont plus difficiles à polymériser que les autres monomères comme le chlorure de vinyle. Leurs polymérisations nécessitent un chauffage et des pressions élevées.

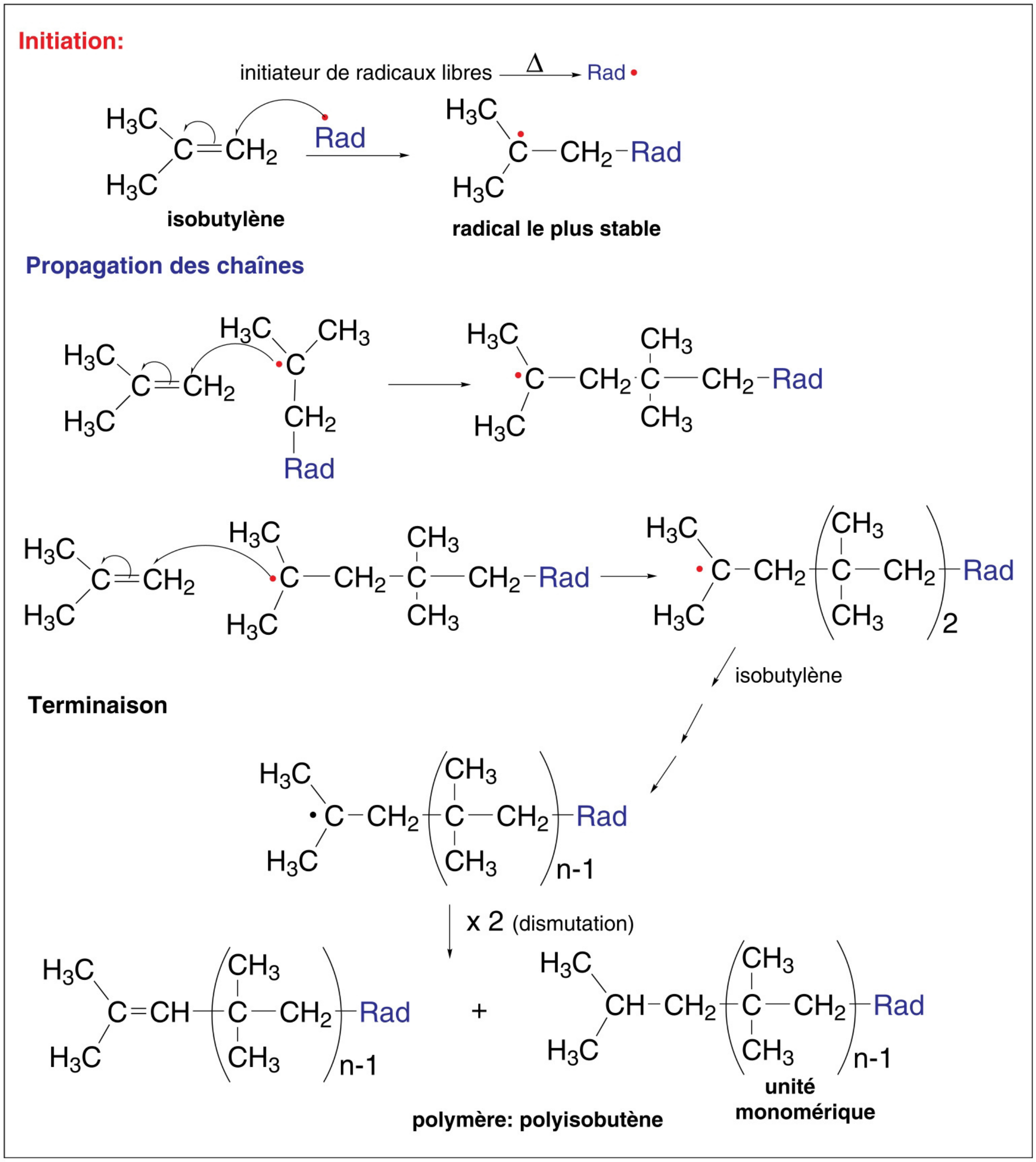


Schéma 6.73

La polymérisation de composés de structure CH_2=CH-f où f représente un atome ou une fonction peuvent se polymériser de façon anarchique avec des positions variables de f dans la chaîne du polymère. Ces polymères sont dits **atactiques**. Ils ont des propriétés différentes d'un polymère bien ordonné dit **isoatactique**. Certains catalyseurs métalliques permettent d'éviter la formation de polymères atactiques, moins intéressants pour les applications industrielles.

6.12.5.g – Auto-oxydation des composés organiques

Laissés en présence d'oxygène et sous l'action d'un rayonnement UV (le soleil par exemple), de nombreux composés organiques comme les alcanes, les alcènes, les aldéhydes ou les éthers, indiqués ci-après (schéma 6.74) d'une manière générale par R-H, peuvent

être oxydés à température ordinaire, selon un processus lent, en hydroperoxydes, R-O-O-H. Un premier radical du milieu Rad•, issu d'une photolyse ou de toute autre réaction, extrait un radical H• de RH. En présence d'oxygène qui peut être considéré comme un diradical, il se forme un radical peroxyle R-O-O•, qui, par réaction avec une nouvelle molécule R-H, forme l'hydroperoxyde R-O-O-H et un nouveau radical R•, lequel peut renouveler le cycle réactionnel avec une molécule d'oxygène...

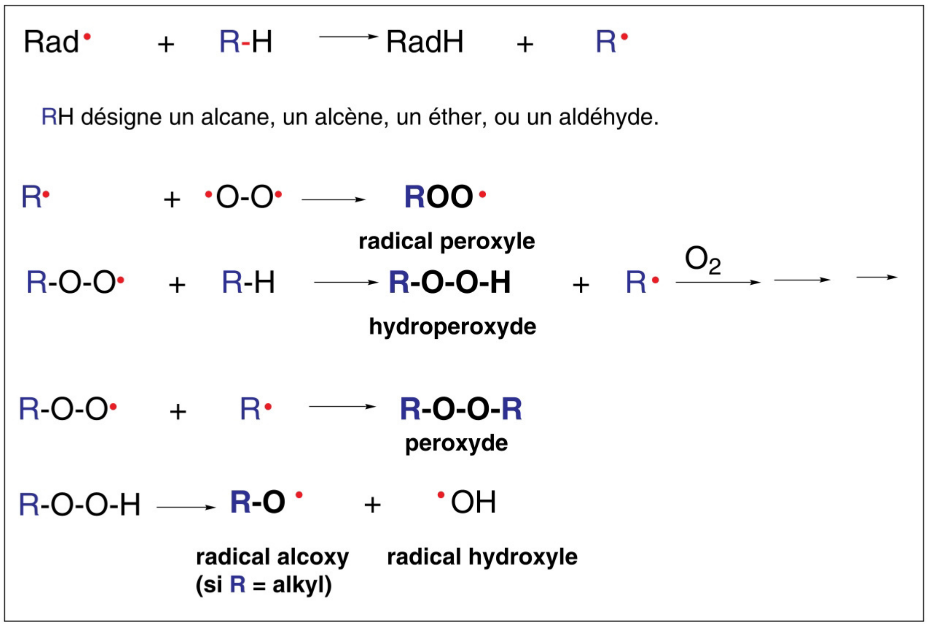


Schéma 6.74

D'autres réactions sont possibles. Le radical peroxyle peut réagir avec R• du milieu pour former un peroxyde R-O-O-R. Ces composés souvent présents dans les solvants de laboratoire en plus ou moins grandes quantités ont été à l'origine d'explosions lors de la distillation de ces solvants (en particulier, le diéthylé), en raison de leur grande instabilité. C'est pourquoi, les solvants commerciaux contiennent de petites quantités d'**inhibiteurs de radicaux libres ou antioxydants** comme l'hydroquinone ou la *p*-phénylènediamine (figure 6.9). Ces derniers contiennent des hydrogènes (H de OH phénolique ou de NH_2 d'amines aromatiques) qui peuvent être facilement extraits par réaction avec les radicaux formés à partir du solvant. Les nouveaux radicaux qui en résultent sont stables, peu réactifs, et incapables d'intervenir dans de nouvelles réactions dans le milieu.

Le traitement de ces solvants, par une solution aqueuse de sulfate ferreux est un autre moyen qui permet d'éviter la présence de peroxydes car ce sel les réduit, avec formation de sulfate ferrique.

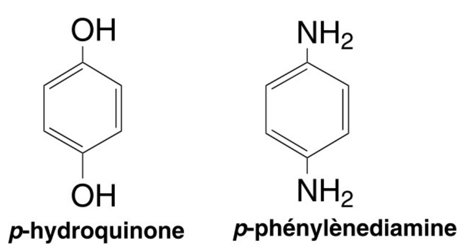


Figure 6.9

L'auto-oxydation joue un rôle dans le durcissement des couches de peinture puisque les radicaux RO• qui résultent de la décomposition des hydroperoxydes permettent d'initier la polymérisation de certains constituants, ce qui la durcit. Ces mécanismes radicalaires sont aussi à l'origine du rancissement des huiles végétales.

L'auto-oxydation est un phénomène important en biologie. Il explique la formation de radicaux d'origine biologique à partir des lipides. La **peroxydation lipidique** serait à l'origine de nombreuses maladies (maladies d'Alzheimer ou de Parkinson, de cancers de la peau, de diverses maladies cardiovasculaires) car une abondance anormale de radicaux dans les tissus biologiques peut déclencher leur nécrose ou leur mort. **La vitamine E**, un tocophérol, a pour rôle d'éviter une augmentation anormale de radicaux dans l'organisme (schéma 6.75). Elle intervient en libérant un radical H• de sa fonction phénol ce qui la transforme en un radical très stable inactif, le radical tocophéroxyle, qui est recyclé en vitamine E par une réaction d'oxydo-réduction faisant intervenir la vitamine C. D'autres composés antioxydants qui fonctionnent selon le même principe que la vitamine E, sont utilisés comme édulcorants (conservateurs) dans l'industrie alimentaire.

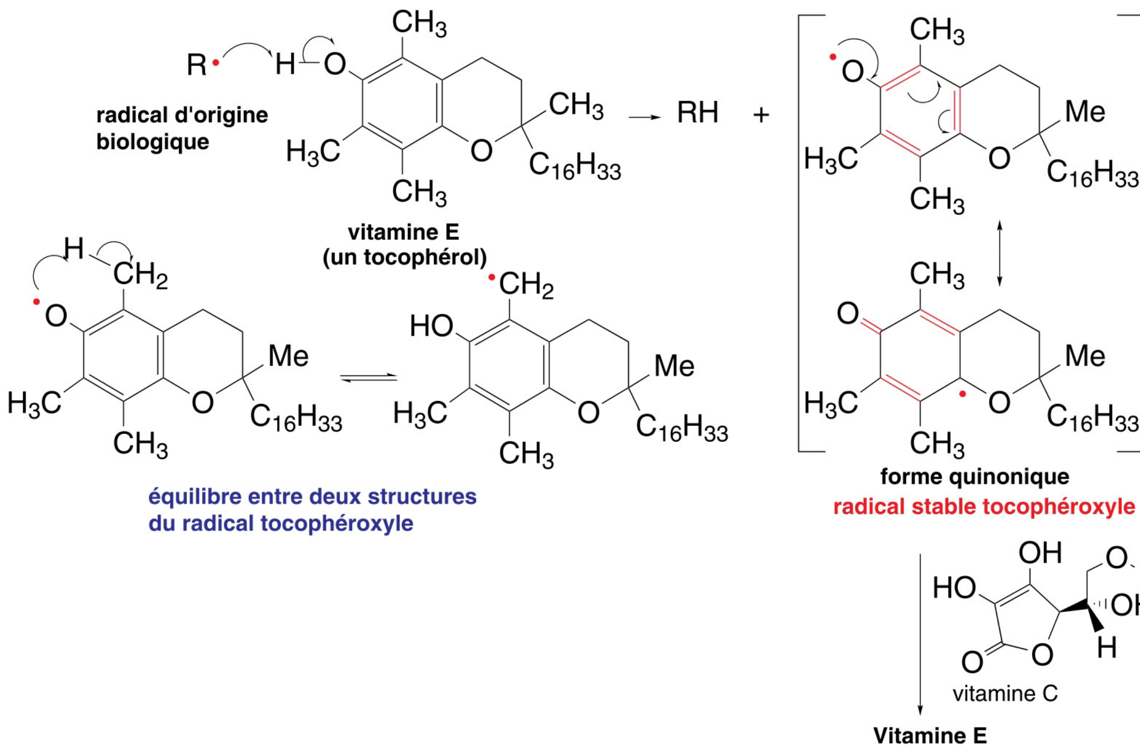


Schéma 6.75

6.12.5.h – Décarboxylation d'anions carboxylates : synthèse des alcanes selon la réaction de *Kolbe*

L'électrolyse des sels d'acides aliphatiques conduit par oxydation anodique à des radicaux carboxylates selon la **réaction de *Kolbe*** (1849). Ils perdent facilement CO_2 pour former des radicaux alkyles, qui, par couplage, forment des alcanes (voir le schéma 6.47).

6.12.5.i – Réarrangements

Le réarrangement d'entités chimiques, comme les carbocations (§ 6.11.4a), correspond à un déplacement de groupe ou d'hydrogène qui permet la création d'une nouvelle entité plus stable que celle de départ. Ainsi, des radicaux primaires pourraient être transformés en radicaux plus stables par un tel réarrangement en devenant secondaires voire tertiaires. **Ce type de réarrangement des radicaux alkyles est inconnu**.

Par contre, il existe quelques cas de réarrangements très spécifiques (§14). Un exemple est donné avec le 3,3-diphénylbutanal (schéma 6.76). Il débute par le retrait d'un radical hydrogène de la fonction aldéhyde par un radical acétyle. Le radical qui en résulte perd une molécule d'oxyde de carbone pour devenir un radical primaire. La présence d'un groupe phényle sur C_α permet une interaction entre l'électron célibataire du radical et les électrons π de ce groupe. Un radical ponté, état transitoire, favorise un réarrangement. Finalement, le groupe phényle se déplace d'un carbone et le radical correspondant devient un radical tertiaire plus stable.

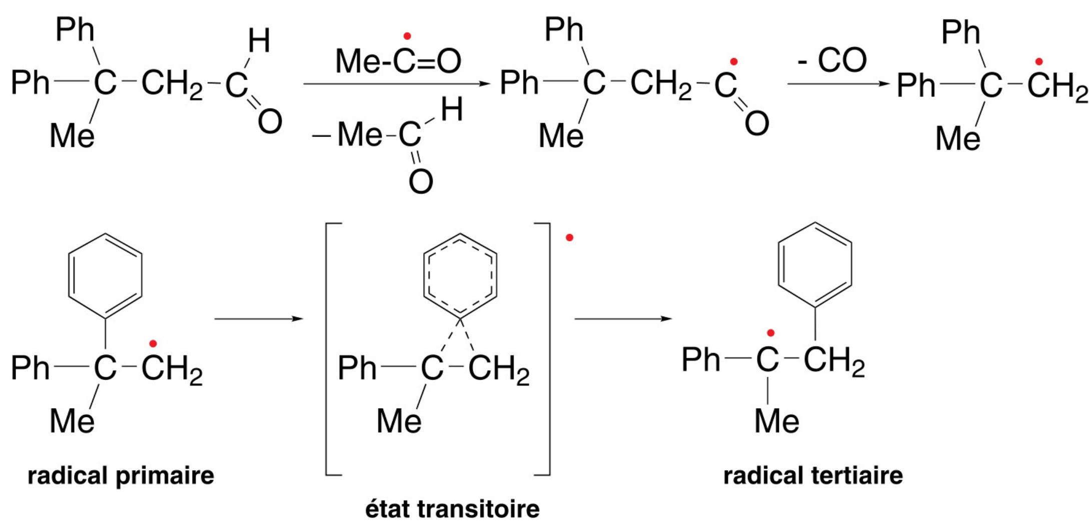


Schéma 6.76

6.12.6 – Le radical-cation

Un radical-cation est un cation qui possède un électron célibataire. Un exemple se trouve dans la chloration des alcanes par une *N*-chloramine en présence d'acide sulfurique et d'ions ferreux. Il se forme d'abord un sel de *N*-chloraminium, qui, en présence d'ions ferreux, est converti en un radical-cation aminium. Celui-ci réagit sur un alcane RH en formant un radical alkyle R• et un sel de l'amine. Ce radical en réagissant alors avec une nouvelle molécule de sel de *N*-chloraminium conduit au chlorure d'alkyle à côté d'un nouveau radical-cation aminium. La réaction peut alors se renouveler et ainsi de suite jusqu'à épuisement des réactifs (schéma 6.77).

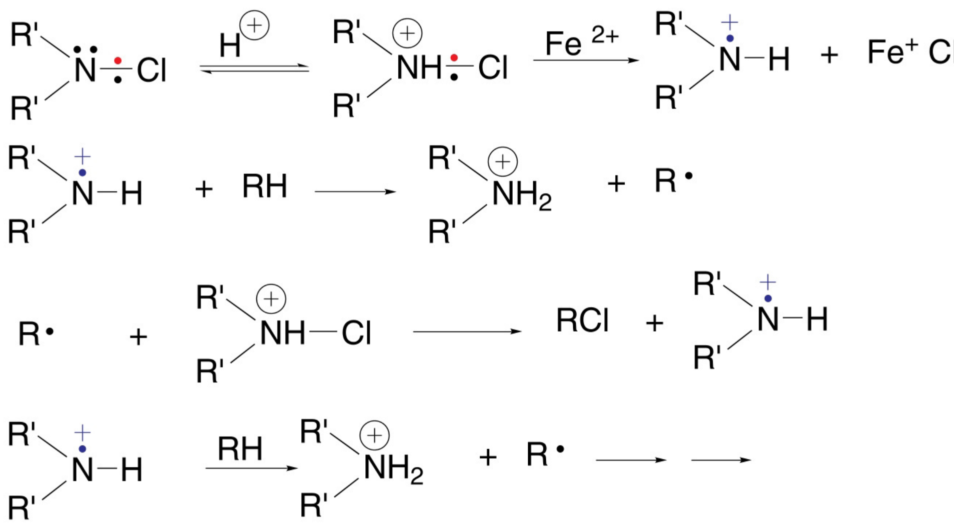


Schéma 6.77

6.12.7 – Le radical-anion

Un radical-anion est un anion qui possède un électron célibataire. Par exemple, le mécanisme dit **SET** (**S**ingle **E**lectron **T**ransfer) qui intervient dans la formation d'un organomagnésien à partir de magnésium métal et d'un halogénure fait intervenir des radicaux-anions et des radicaux-cations (schéma 6.78).

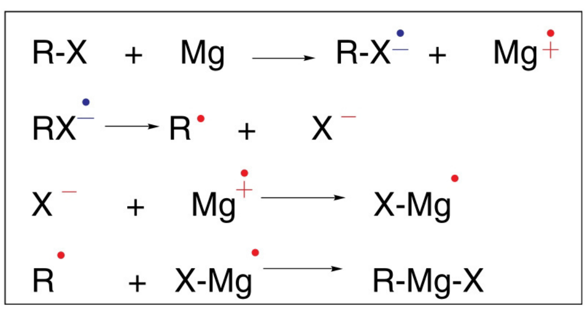


Schéma 6.78

D'une manière plus générale, **le mécanisme SET** intervient dans certaines réactions de substitution dans lesquelles un radical est détecté (schéma 6.79). Un composé RX (X = I ou NO_2) est traité par un réactif nucléophile Y^-. Il s'effectue d'abord un transfert d'un électron du réactif nucléophile vers le composé RX ce qui crée un radical-anion et un radical Y• (réaction **1**). Le radical-anion se décompose ensuite en un radical R• et un anion X^- (réaction **2**). Ce radical alkyle peut soit se coupler avec Y· pour conduire au produit de la réaction R-Y (réaction **3**) ou réagir avec le nucléophile Y^- pour produire un nouveau radical-anion (réaction **4**) et ainsi de suite… Toutefois, il est possible que le radical-anion réagisse avec une molécule RX pour former le produit de la réaction RY et un nouveau radical-anion (réaction **5**).

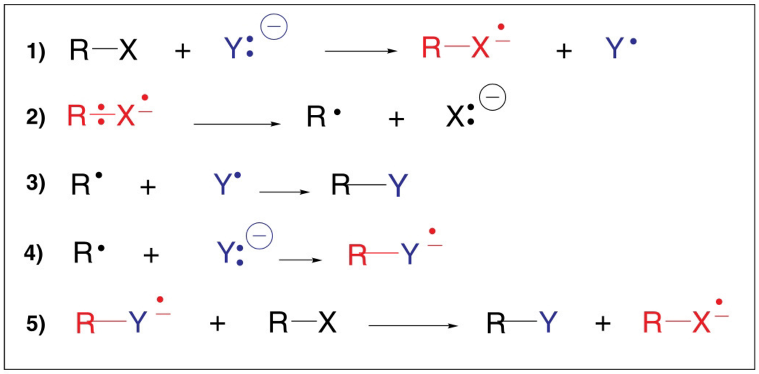


Schéma 6.79

L'utilisation de métaux dits solubles pour **des réductions de *Birch***, par exemple des composés carbonylés, dans l'ammoniac liquide, en présence d'un composé « donneur de proton » comme un alcool, conduit par une première étape à un radical-anion (§13.1).

6.12.8 – Le biradical ou diradical

Un biradical ou diradical est une structure dont deux atomes ont chacun un électron célibataire. Par exemple la thermolyse du cyclopropane fournit un diradical, qui, suite à un réarrangement (cas rare), est transformé en propène (schéma 6.80).

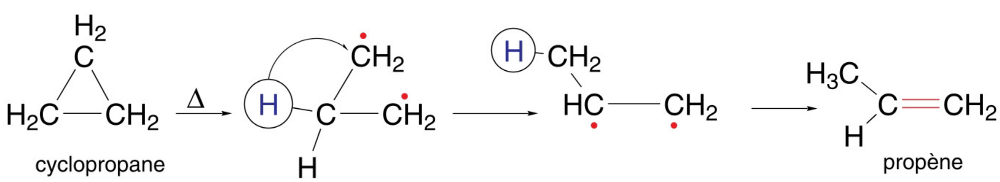


Schéma 6.80

6.13 Les carbanions

Les carbanions sont des groupes organiques dont **un carbone porte une charge négative**. **Ce carbone possède alors un doublet d'électrons** constitué d'un électron du carbone et d'un électron qui résulte de la rupture hétérolytique, ou hétérolyse d'une liaison C-**Y** où **Y** représente, le plus souvent, un hydrogène ou un métal alcalin.

Au même titre que les carbocations possèdent des contre-ions (anions), tout carbanion possède un contre-ion qui est, soit une base protonée, soit un cation métallique alcalin (Na^+, K^+, Li^+) (schéma 6.81). **Les carbanions sont des réactifs nucléophiles**.

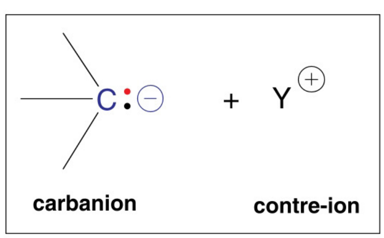


Schéma 6.81

6.13.1 – Formations

Les carbanions résultent principalement d'une rupture hétérolytique d'une liaison C-H où l'**hydrogène est suffisamment acide** en raison de la présence sur le carbone de **substituants à effet électroattracteur –*I ou* –*M*** comme RCO, COOEt, CN, NO_2..., pour être extrait sous forme de proton par une base ce qui équivaut à un équilibre acido-basique.

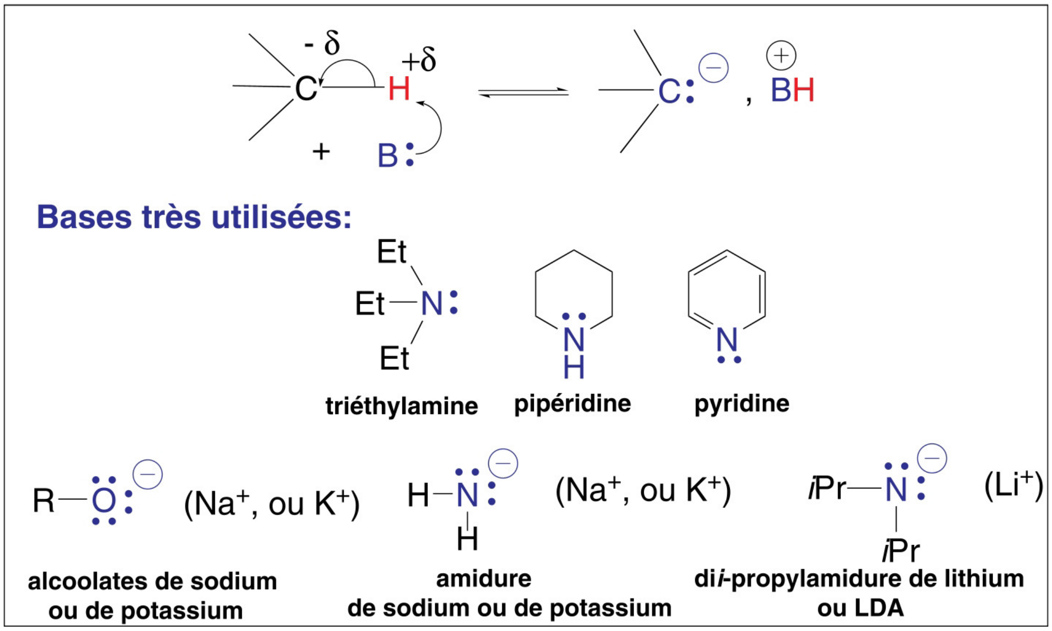


Schéma 6.82

Les bases les plus utilisées sont soit des amines, comme la triéthylamine, la pipéridine, la pyridine, qui agissent grâce au doublet libre de l'azote, soit des anions alcoolates présents dans les alcoolates comme l'éthylate de sodium, le *tertio*butylate de potassium, soit des anions amidures présents dans l'amidure de sodium ou de potassium, et aussi le di*iso*propylamidure de lithium (LDA) (schéma 6.82). D'autres bases peuvent être utilisées comme la soude ou la potasse, les carbonates alcalins, l'acétate de sodium..., en fonction du carbanion à former, du type de réaction à effectuer, et des conditions expérimentales exigées. Elles sont indiquées pour chaque réaction où interviennent des carbanions dans les paragraphes correspondants.

Le carbanion est alors la base conjuguée du composé à hydrogène acide dont il est issu. Deux exemples de formation de carbanions sont donnés dans le schéma 6.83. Les hydrogènes de CH_2 du malonate d'éthyle sont suffisamment acides, en raison de l'effet électroattracteur –*I* des groupes esters, pour être extraits sous forme de protons par un ion alcoolate. Il en est de même des hydrogènes liés à une triple liaison terminale qui sont extraits par les ions amidures.

La formation des carbanions est d'autant plus aisée que l'acidité de l'hydrogène à extraire est plus élevée, la base utilisée forte, et que le carbanion résultant est stabilisé par résonance.

Quelques valeurs de pK_a sont données dans le tableau 6.3. Plus ces valeurs sont faibles et plus les hydrogènes sont acides, donc plus facile est la formation d'un carbanion. La présence de groupes électroattracteurs par effets –*I* en α de la liaison C-H augmente

l'acidité (ex : trifluorométhane, acétonitrile, acétone, malonate d'éthyle, nitrométhane, entre autres).

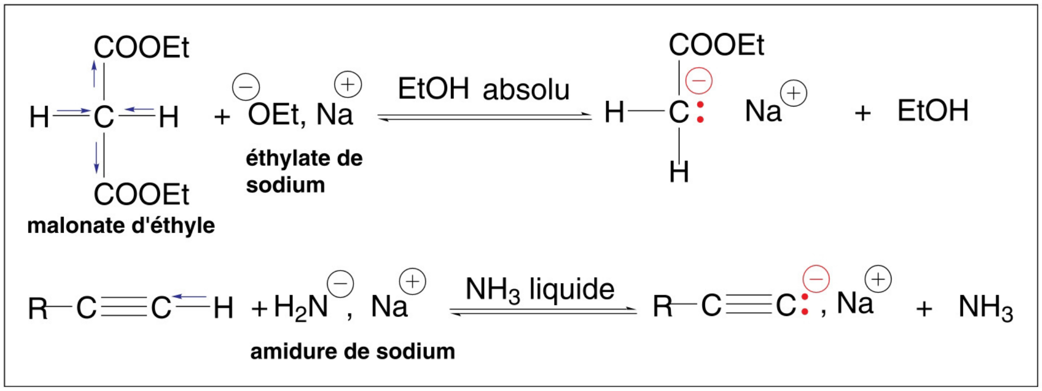


Schéma 6.83

$$R\text{-}H + Base \rightleftharpoons R^{\ominus} + Base\text{-}H^{\oplus}$$

composés RH	noms	pK_a
CH_3CH_3	éthane	50
CH_4	méthane	48
$CH_2{=}CH_2$	éthène	44
C_6H_6	benzène	43
$PhCH_3$	toluène	37
Ph_3CH	triphénylméthane	31,5
Ph_2CH_2	diphénylméthane	33,5
HCF_3	trifluorométhane	28
$HC{\equiv}CH$	éthyne	25
CH_3CN	acétonitrile	25
CH_3COCH_3	acétone ou propanone	20
$C_6H_5COCH_3$	acétophénone	19
$CH_2(CO_2Et)_2$	malonate d'éthyle	13,3
$CH_2(CN)_2$	malononitrile	11
$H_2C(CF_3)_2$	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane	11
$MeCOCH_2COOEt$	acétylacétate d'éthyle	10,7
CH_3NO_2	nitrométhane	10,2
$(MeCO)_2CH_2$	acétylacétone	8,8
$(MeCO)_3CH$	triacétylméthane	6
$CH_2(NO_2)_2$	dinitrométhane	4
$CH(NO_2)_3$	trinitrométhane	0
$CH(CN)_3$	tricyanométhane	-5

Tableau 6.3

Les carbanions peuvent aussi résulter de **l'action des métaux sur des halogénures** comme dans le cas du chlorure de trityle (schéma 6.84).

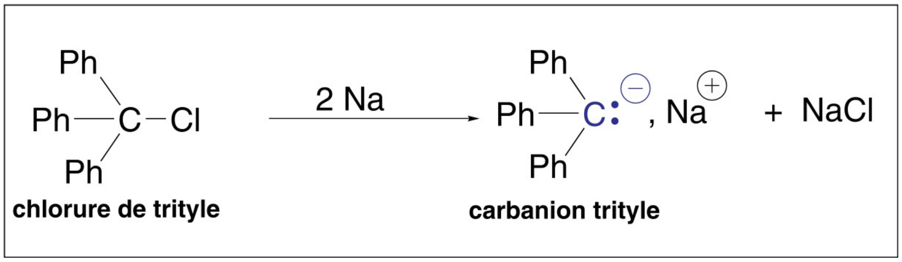


Schéma 6.84

Le *n*-butyllithium qui est très facilement préparé par action du lithium sur le bromure ou chlorure de *n*-butyle dans l'éther à –10 °C permet de nombreuses métallations, plus particulièrement celle des composés aromatiques y compris les hétérocycles. Le *n*-butyllithium réagit avec des halogénures divers en formant un nouveau composé lithié et l'halogénure de *n*-butyle. Les dérivés lithiés, ou organolithiens, ainsi obtenus, permettent l'ensemble des réactions des carbanions, **en milieu polaire** (schéma 6.85).

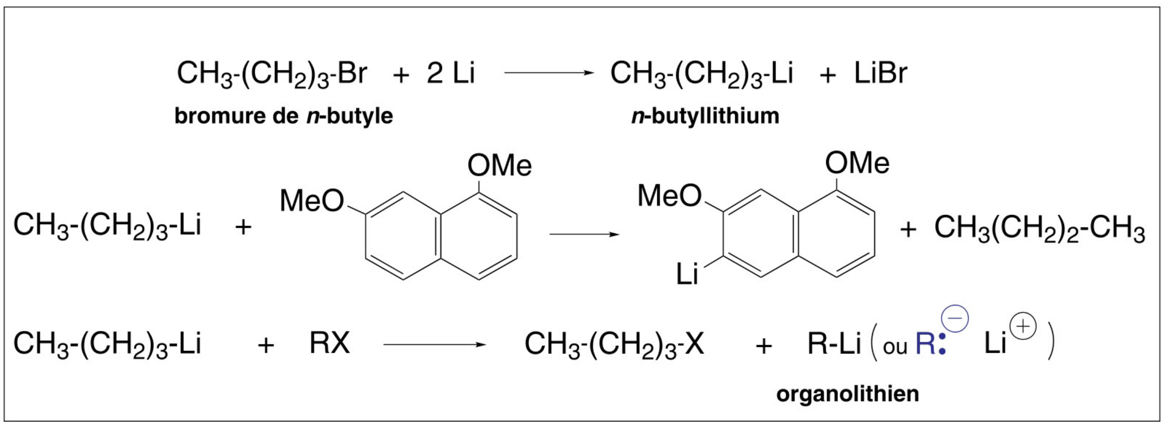


Schéma 6.85

Une autre réaction fournit des carbanions, c'est **la réduction par l'amalgame de sodium de radicaux stables**. Par exemple, le radical triphénylméthyle, ou trityle est réduit en carbanion correspondant par cette méthode. Inversement, en présence d'oxygène, ce carbanion est converti en radical correspondant (schéma 6.86).

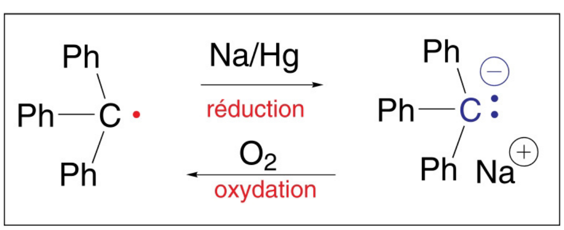


Schéma 6.86

Remarque importante : les organomagnésiens RMgX **se comportent le plus souvent comme le couple R^-, MgX^+**, dans leurs réactions, mais cela n'est qu'une apparence car les mécanismes impliqués sont plus complexes et font intervenir plusieurs molécules d'organomagnésiens (§ 10.8.1). La liaison entre R et MgX a un fort caractère covalent, **contrairement** aux liaisons C-Na (K, ou Li en milieu polaire) qui ont un fort caractère ionique, et plus particulièrement dans les solvants polaires.

6.13.2 – Stabilité

Une entité chimique stable est toujours peu réactive. Dans le cas du carbanion, s'il a un caractère fortement basique, il est instable. Cette basicité est d'autant plus élevée que son acide conjugué est faible, c'est-à-dire que l'hydrogène porté par la liaison C-H dont il dérive est extrait difficilement. On peut en déduire aisément que les carbanions issus de composés à hydrogènes peu acides seront des bases fortes donc instables, et inversement, que la stabilité du carbanion est directement en rapport avec l'acidité, définie par le pK_a, de la liaison CH à l'origine de sa formation. La difficulté réside dans d'obtention de ces pK_a. Selon les méthodes utilisées, les valeurs divergent, surtout pour les alcanes, même si elles restent proches.

En général, pour ces composés, l**a stabilité des carbanions aliphatiques**, en solution, suit l'ordre : **méthyle > primaire > secondaire > tertiaire, ordre inverse des carbocations**.

Si on considère des dérivés de l'éthane, de l'éthylène et de l'acétylène (figure 6.10) qui diffèrent, en particulier, par la nature des hybridations des deux premiers carbones qui les constituent, respectivement hybridés « sp^3», « sp^2 » et « sp », l'acétylène dont le caractère « s » est de 50% (« sp ») est plus acide que l'éthylène avec un caractère « s » de 33% (« sp^2 ») lui-même plus acide que l'éthane avec un caractère « s » de 25 % (« sp^3 »). Plus le caractère « s » est élevé, plus les électrons de liaison C-H sont rapprochés du noyau du carbone, moins l'atome d'hydrogène est retenu au carbone et plus l'acidité de H augmente. La stabilité des carbanions correspondants suit cette variation d'acidité. Par contre, leur basicité suit l'ordre inverse (figure 6.10).

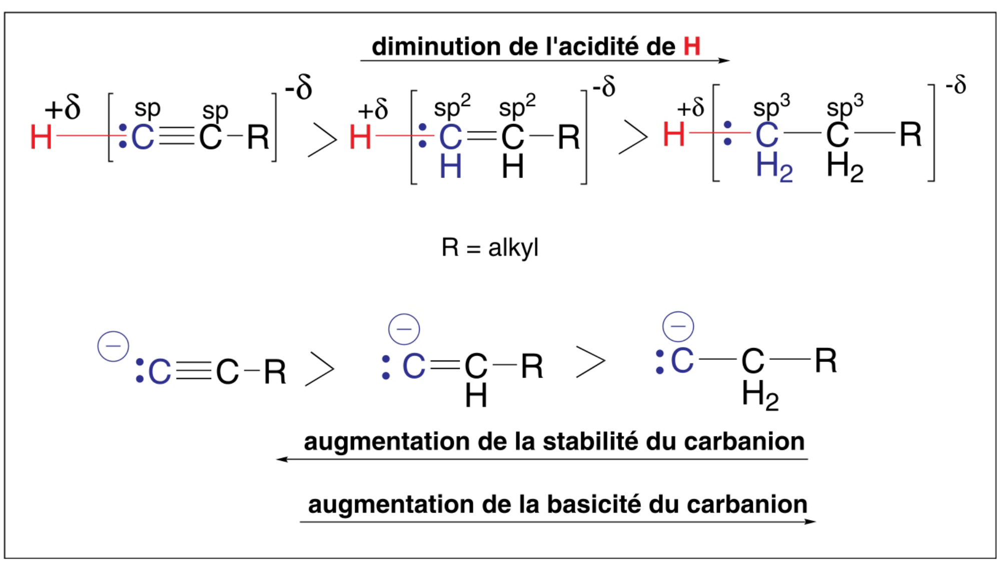


Figure 6.10

La plupart des carbanions sont mésomères car ils sont formés par déprotonation d'une liaison C-H (avec H acide) située en position α d'un ou plusieurs groupe(s) électroattracteur(s) ayant une double ou triple liaison à effet $-I$, par exemples, CO, CN, COOR, NO_2. Dans le carbanion résultant, les groupes qui avaient un effet électroattracteur $-I$ deviennent pour certains $-M$ en raison d'une délocalisation du doublet d'électrons du carbanion. Il y a stabilisation par résonance. Dans ces cas, l'une des formes limites affecte la charge négative à un hétéroélément, oxygène ou azote, et cette forme limite est prépondérante car elle est située sur l'élément le plus électronégatif (schéma 6.87). Le terme « carbanion » devient alors discutable malgré une orientation des réactions avec les réactifs électrophiles vers le carbone plutôt que vers l'hétéroélément.

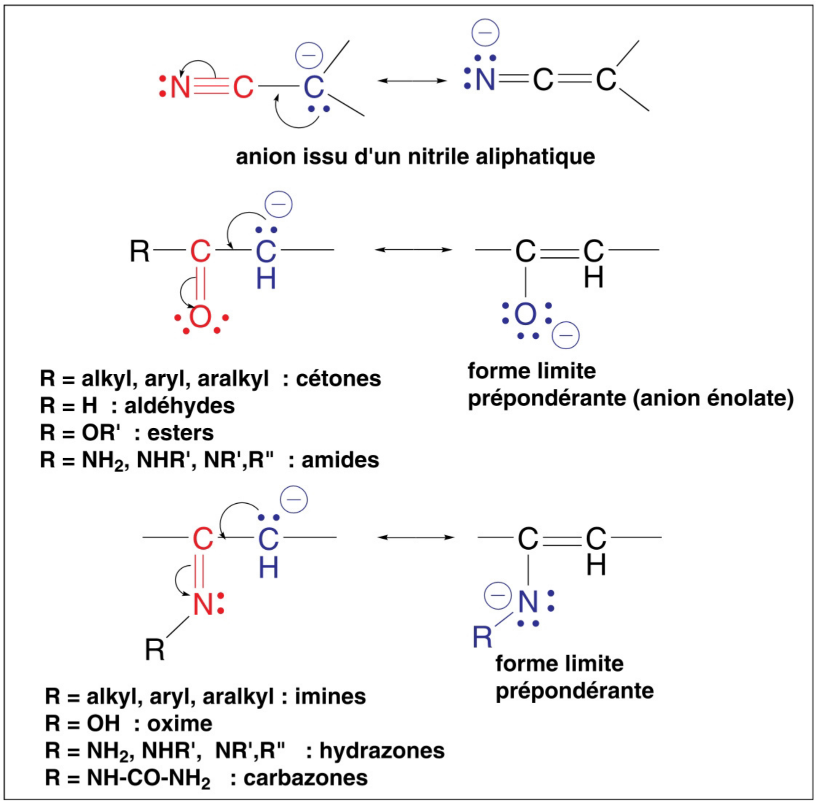


Schéma 6.87

Parmi les groupes les plus classiques qui peuvent stabiliser un carbanion, on peut donner la liste suivante selon l'ordre de stabilité décroissant :

$$NO_2 > RCO > COOR > SO_2 > CN \approx CONH_2 > \text{halogène}$$

Une stabilisation par délocalisation de la charge est aussi rencontrée lorsque le carbone chargé est conjugué avec une double liaison, comme dans le **carbanion allylique**, ou une triple liaison (schéma 6.88).

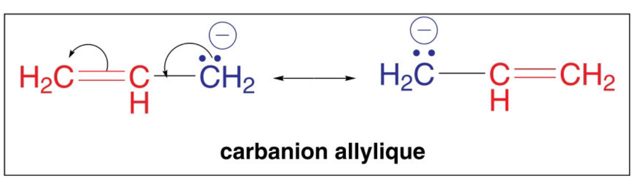


Schéma 6.88

C'est encore le cas des **carbanions benzyliques** dont la charge est délocalisée sur un noyau benzénique, ou d'une manière plus générale, tous les carbanions dont le carbone chargé est lié à un système aromatique y compris hétérocyclique (schéma 6.89).

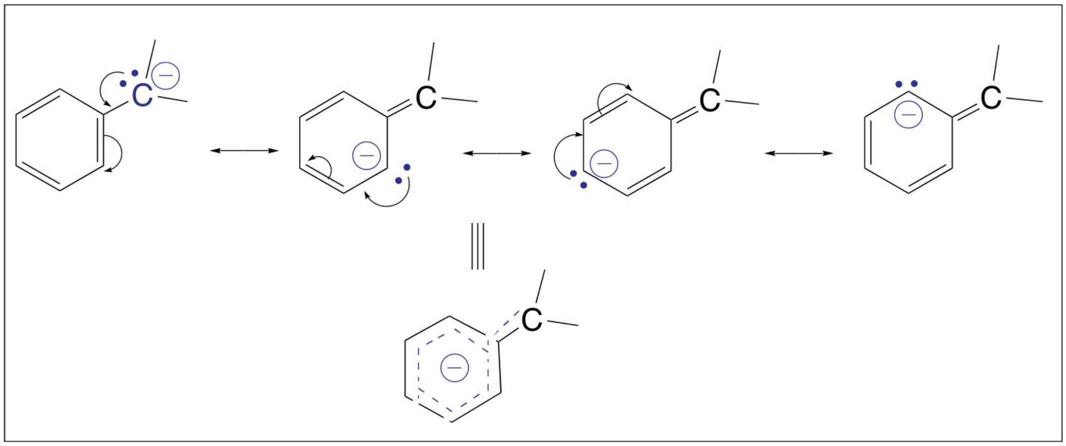


Schéma 6.89

La mésomérie intervient aussi dans le cas du carbanion cyclopentadiènyle qui possède un caractère aromatique, contrairement au cyclopentadiène (schéma 6.90).

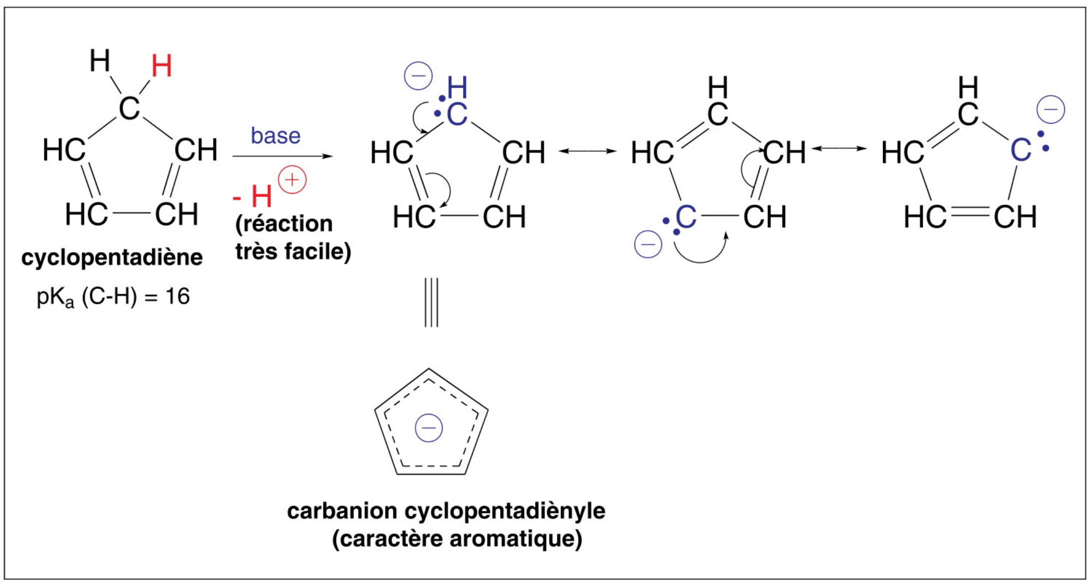


Schéma 6.90

Le cas particulier des **ylures présentés au paragraphe 6.17** doit être évoqué ici dans la mesure où ces composés ont un carbone chargé négativement. Dans ce cas, le carbanion est fortement stabilisé par effet de champ. La charge positive de l'hétéroatome stabilise la charge négative du carbone, mais on ne peut pas négliger le rôle de la résonance entre formes limites dans le cas des ylures de soufre et de phosphore (schéma 6.91).

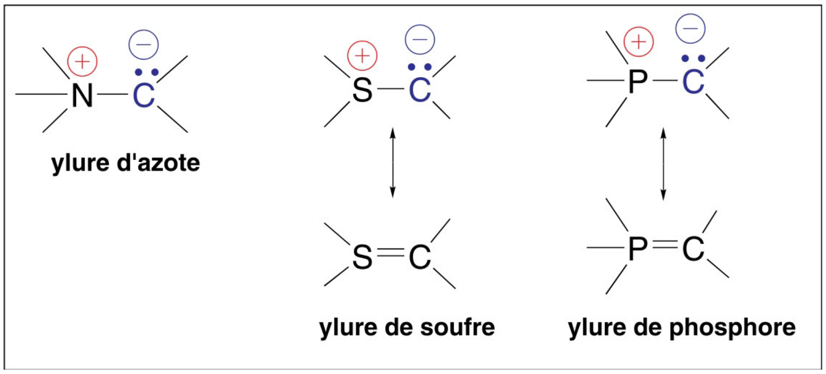


Schéma 6.91

6.13.3 – Structures

Les difficultés pour « isoler » les carbanions ne permettent pas d'assurer totalement leur(s) structure(s). Pour les carbanions aliphatiques, elle correspondrait à celle d'un carbone hybridé « sp^3 » dont une orbitale hybridée renfermerait un doublet d'électrons.

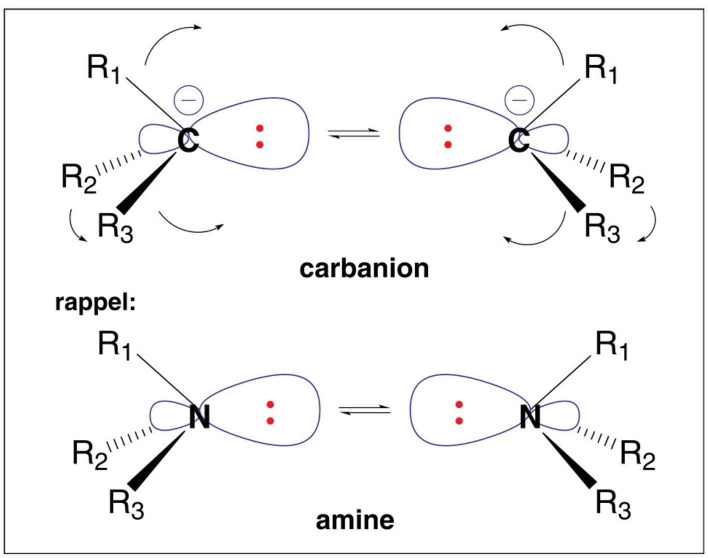


Schéma 6.92

Cette structure ressemble à celle de l'azote dans les amines et a pu être observée pour le carbanion méthyle. Comme les amines tertiaires qui possèdent trois substituants différents, la configuration du carbanion, également substitué, **s'inverse constamment** selon le principe du « parapluie retourné » (schéma 6.92) sauf, bien entendu, les carbanions pontés dont la configuration est bloquée.

Les carbanions mésomères sont plans en raison du recouvrement de l'orbitale contenant le doublet d'électrons du carbone avec celles des électrons π des doubles liaisons conjuguées (schéma 6.93).

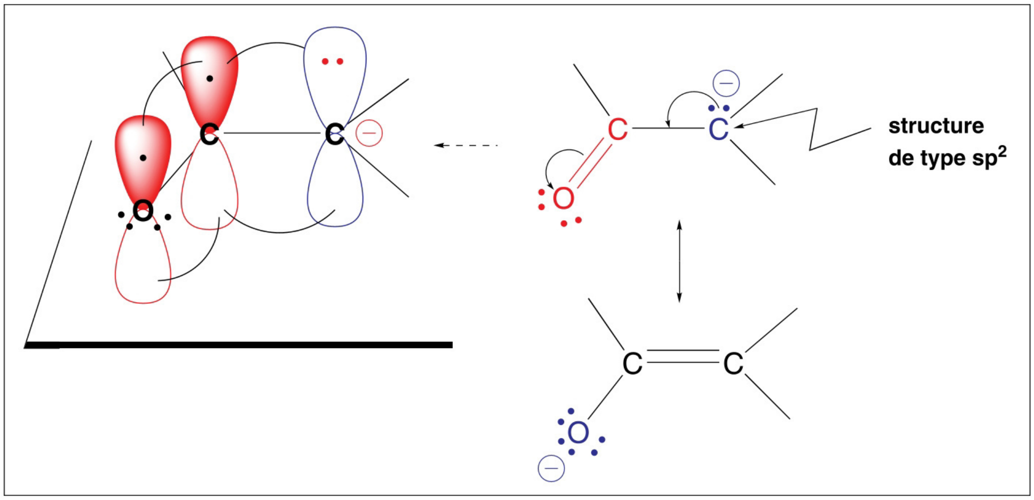


Schéma 6.93

Les carbanions dérivés d'alcènes par retrait d'un hydrogène à un carbone hybridé « sp^2 » sont eux aussi plans et restent hybridés (figure 6.11) « sp^2 » ; le doublet d'électrons se trouve alors dans une orbitale hybridée « sp^2 ».

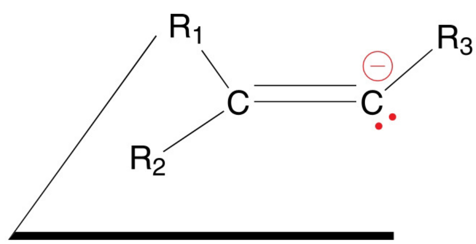


Figure 6.11

La stéréochimie des réactions dont les mécanismes s'effectuent *via* des carbanions sont complexes. **Dans de nombreux cas, selon les conditions expérimentales, une inversion, une rétention ou, le plus souvent, une racémisation est possible**. Dans le cas des carbanions mésomères, les conditions expérimentales, et en particulier, la nature du solvant, ont une importance majeure pour l'orientation stéréochimique de la réaction.

6.13.4 – Réactions (généralités et réarrangements)

Les carbanions sont des entités chimiques nucléophiles qui interviennent dans **un très grand nombre de réactions**. En raison de leur nombre, et afin d'éviter des redites, **toutes ces réactions sont présentées dans les chapitres suivants**. Pour les plus importantes, il s'agit de :

Additions sur les doubles liaisons carbonylées (§ 10.4) :

aldolisation en milieu basique, réactions de *Claisen, Dieckmann, Knoevenagel, Stobbe, Perkin*, la condensation benzoïnique (§ 10.6), réaction de *Wittig* (§ 10.7), carbonatations, halogénation des cétones (§ 8.2.6c).

Addition sur les doubles liaisons :

réaction de *Michael* (§ 9.2)

Substitutions électrophiles (§ 8.2) **et éliminations nucléophiles** (§ 11)

Réarrangement de *Favorskii* des α-halogéno cétones (§ 14.2.1e)

Décarboxylations (§ 8.4.1m)

Couplages oxydatifs (§ 12.14)

A l'inverse des carbocations, les **réarrangements de carbanions sont rares** surtout s'il s'agit de groupes alkyles. Par contre, il existe quelques exemples de déplacement de groupes phényles. Dans ces cas, le groupe phényle est déplacé sans entraîner le doublet d'électrons qui le lie au carbone d'origine. Ce réarrangement entraîne une stabilisation par résonance du carbanion résultant. C'est le cas du carbanion 1,1,1-triphényléthyle (schéma 6.94) obtenu à partir du chlorure correspondant par action du sodium (**réarrangement de *Grovenstein-Zimmerman***, 1957) qui se réarrange en carbanion 1,1,2-triphényléthyle, lequel est protoné par un alcool pour donner le 1,1,2-triphényléthane, ou carbonaté par l'anhydride carbonique en sel d'acide 2,2,3-triphénylpropanoïque.

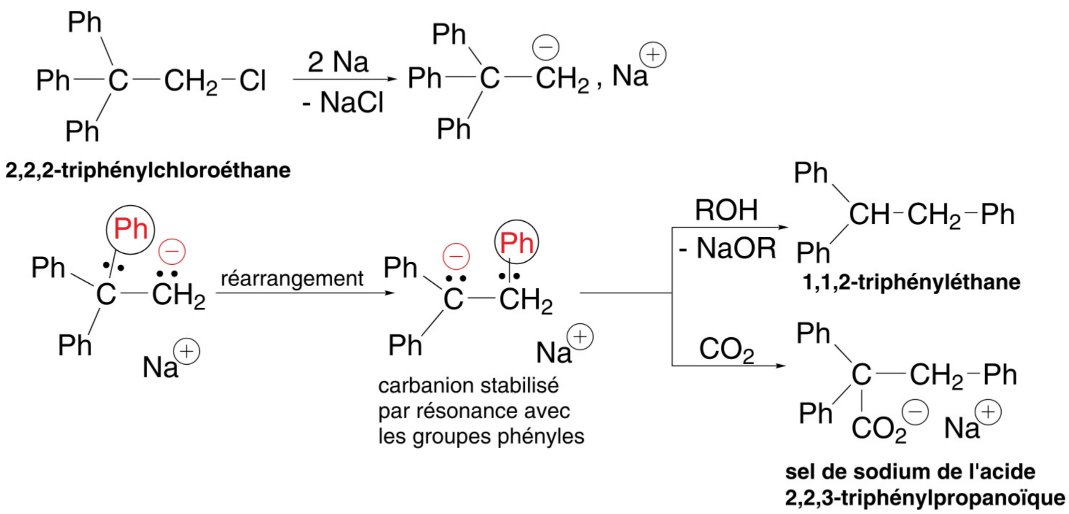


Schéma 6.94

Il est intéressant de remarquer que le choix du métal influe sur le taux de réarrangement. Avec le sodium et le potassium, les produits réarrangés prédominent tandis qu'avec le lithium, le taux de composés réarrangés augmente avec la température. Il est très faible à une température peu élevée. Un cas très particulier de réarrangement concerne des ylures. Un exemple est donné à partir d'un sel d'ammonium quaternaire (schéma 6.95). Lorsqu'il est traité par le phényllithium, un carbanion est formé. Celui-ci se réarrange par déplacement d'un groupe méthyle pour donner une amine tertiaire (**réarrangement de *Stevens***, 1928).

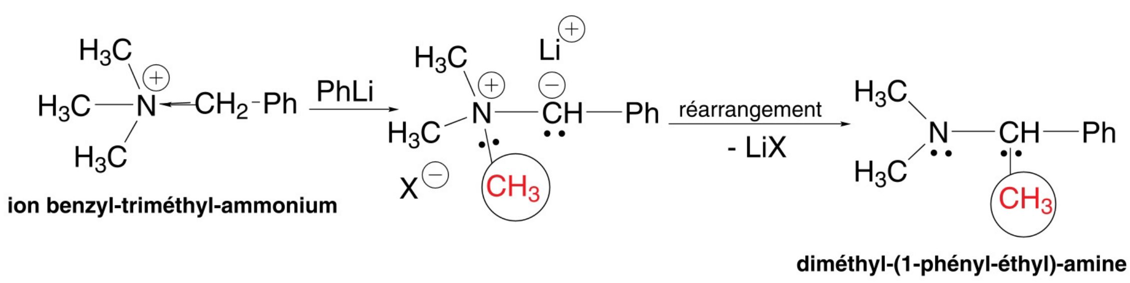


Schéma 6.95

6.14 Les carbènes

Lorsqu'un carbone est substitué par deux hydrogènes (**carbène nommé méthylène**), ou par deux groupes, y compris des halogènes, qu'il est **neutre**, et possède **deux électrons non liants**, l'entité correspondante est **un carbène**. L'absence des deux électrons nécessaires pour satisfaire la règle de l'octet a pour conséquence **un fort caractère électrophile de cette entité chimique**.

Si les deux électrons non liants **ne sont pas appariés**, le carbène est l'équivalent d'un diradical et il est dit dans **l'état triplet**. Au contraire, s'ils sont **appariés**, le carbène est dit dans **l'état singulet** (figure 6.12).

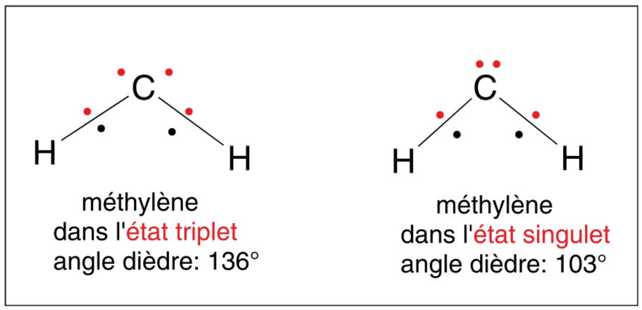


Figure 6.12

Dans le cas du carbène « méthylène », il est dans l'état singulet au moment de sa formation, mais il se transforme très rapidement en état triplet, en raison de la plus faible énergie de cette dernière par rapport à l'état singulet, inférieure d'une trentaine de kJ mol^{-1}, donc plus stable. Toutefois, sa vitesse de transformation en état triplet étant plus lente que celle de ses réactions à cause de son extrême activité d'électrophile, il réagit le plus souvent dans l'état singulet. Il ne faut pas généraliser aux autres carbènes car selon leurs substituants et leur nature, ainsi que leur mode de génération, ils réagissent dans l'un ou l'autre état.

6.14.1 – Formations

Il existe deux modes principaux de formation des carbènes. Dans le premier cas, **un haloforme** (chloroforme, bromoforme ou iodoforme), **sous l'action d'une base, libère un carbanion qui élimine ensuite un ion halogénure.**

Par exemple, le chloroforme est soumis à l'action de la soude, ou de *t*-butylate alcalin (schéma 6.96), ce qui correspond d'abord à une déprotonation avec formation d'un carbanion trichlorométhyle CCl_3^- (réaction rapide) puis, suite à une nouvelle élimination d'un ion chlorure (selon un mécanisme de type 1,1-E1cB § 11.4), le dichlorocarbène est formé. Le carbanion trichlorométhyle peut aussi provenir de la décarboxylation de l'anion trichloroacétate.

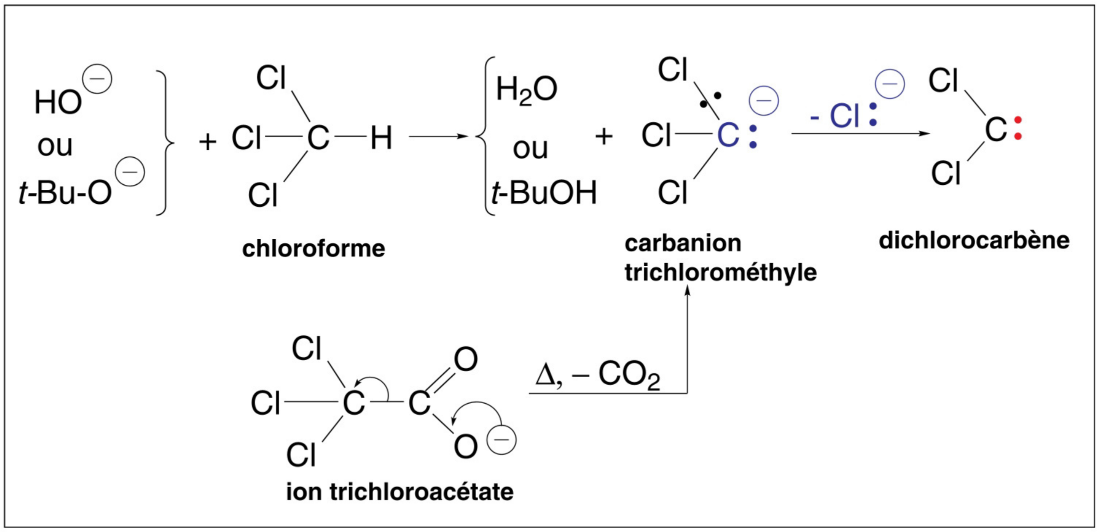


Schéma 6.96

Le monochlorocarbène résulte de l'action d'un organolithien sur le chlorure de méthylène. Il en est de même du bromofluorocarbène qui est obtenu par la même réaction à partir du dibromofluorométhane (schéma 6.97).

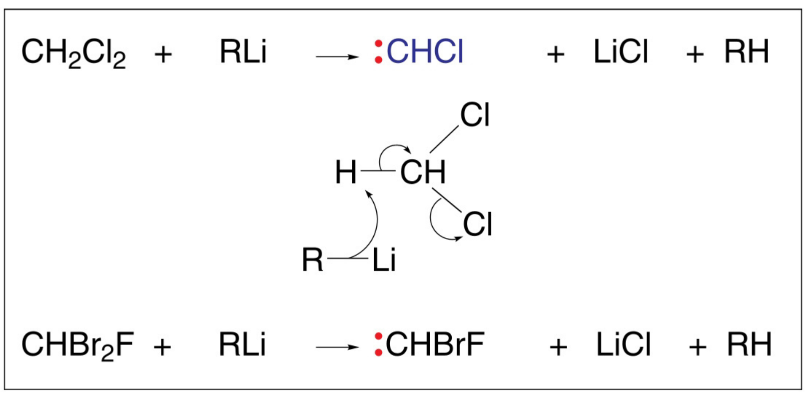


Schéma 6.97

Dans le second cas, plus spécifique du **méthylène** et de ses dérivés substitués par des groupes alkyles, **un cétène, le diazométhane, ou un diazoalcane est décomposé, par chauffage, en carbène**, et CO ou N_2, selon le cas (schéma 6.98).

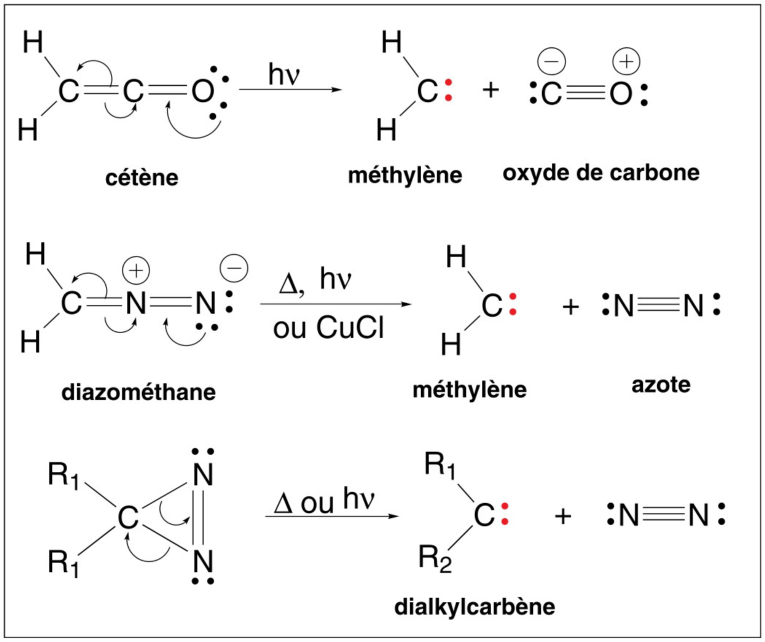


Schéma 6.98

À ces méthodes qui permettent l'accès à des carbènes, il faut ajouter le **réactif de *Simmons-Smith*** (diiodométhane + zinc en poudre + cuivre) qui permet de former ICH_2ZnI, **dont le comportement est équivalent au carbène « méthylène »**. Ce réactif est appelé **carbènoïde** il réagit en particulier avec les composés éthylèniques (cyclopropanations). Plusieurs mécanismes ont été proposés : l'un d'entre eux est donné dans le schéma 6.99.

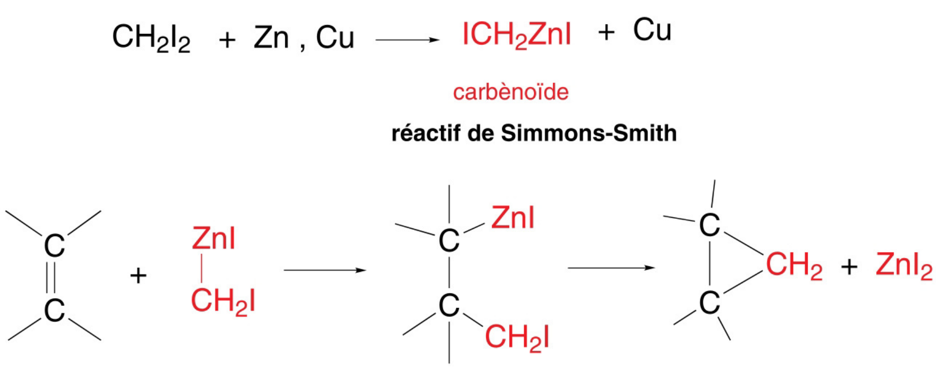


Schéma 6.99

6.14.2 – Réactivité et stabilité

La réaction principale des carbènes est leur addition aux doubles liaisons qui conduit, avec les composés éthylèniques, à des dérivés du cyclopropane (cyclopropanation). Une autre réaction importante est leur insertion dans une liaison C-H d'un alcane. Les carbènes peuvent aussi se réarranger, former des radicaux libres avec les alcanes.... Leur dimérisation qui pourrait sembler possible en relation avec le couplage radicalaire, s'avère une réaction inconnue car leur importante réactivité ne permet pas qu'ils se rencontrent. Ils ont soit réagi avant, soit attaqué une molécule de leur précurseur, par

exemple un diazoalcane, pour former un alcène qui semble être le résultat d'une dimérisation (schéma 6.100).

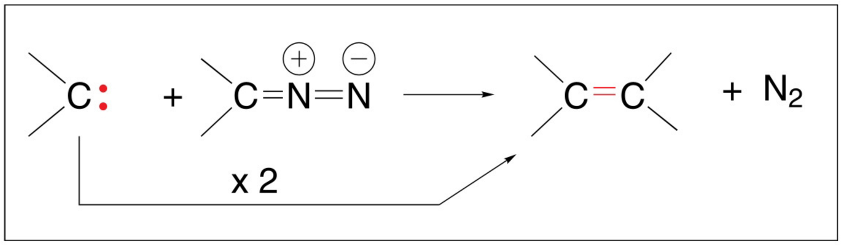


Schéma 6.100

Le plus réactif des carbènes est le carbène « méthylène ». Si un hydrogène du carbène méthylène est remplacé par un groupe ester, la réactivité reste élevée, par contre, elle diminue si l'hydrogène est remplacé par un brome. Les dihalogénocarbènes sont relativement peu réactifs. Il existe des carbènes tellement stables qu'ils forment des cristaux et peuvent être conservés, à l'abri de l'air et de l'humidité. C'est le cas pour le carbène dont la formule est donnée dans la figure 6.13, dérivé de 2,3-dihydro-1*H*-imidazole, de point de fusion supérieur à 200 °C, et dont la stabilité est liée à la présence de groupes volumineux adamantyles qui l'entourent, apportant une gêne stérique et l'empêchant de réagir facilement.

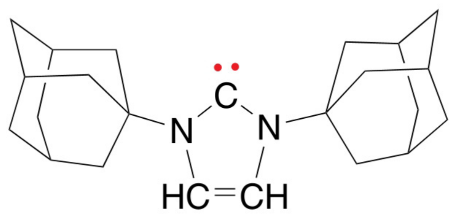


Figure 6.13

6.14.2a – Additions sur les alcènes

La plupart des carbènes y compris le méthylène s'additionnent aux doubles liaisons selon une cycloaddition 1 + 2 pour former des dérivés du cyclopropane. Les moins réactifs sont les halocarbènes. Toutefois, des réactions secondaires sont possibles comme des réactions d'insertion (voir ci-après) ou la formation de molécule d'alcènes à partir de deux carbènes (plus particulièrement les alkylcarbènes). **L'extrême réactivité du méthylène**, sans doute l'entité chimique la plus réactive connue, a pour conséquence un emploi difficile pour la préparation des cyclopropanes. On lui préfère le réactif de *Simmons-Smith*, décrit au paragraphe 6.14.1.

Il faut savoir que dans beaucoup de réactions où un carbène est théoriquement produit à partir d'une méthode classique, il n'existe pas une certitude totale que le carbène comme entité libre soit présent à un moment de la réaction, c'est pourquoi on utilise souvent le terme « **transfert de carbène** » dans les réactions utilisant un carbène ou un carbènoïde pour la synthèse de cyclopropanes à partir d'alcènes. En raison du caractère électrophile de la majorité des carbènes, l'addition sur un alcène est facilitée si ce dernier est substitué par des groupes électrodonneurs, et rendue difficile par des substi-

tuants électroattracteurs. Les carbènes sous forme singulet, forme prédominante lors de leur formation, s'additionnent de manière stéréospécifique sur les alcènes, selon un mécanisme qui ne nécessite qu'une seule étape (schéma 6.101 (réaction **1**)).

L'addition d'un méthylène singulet ou de son équivalent « carbènoïde » sur un alcène symétrique fournit un seul composé « *méso* », et sur un alcène dissymétrique (schéma 6.101, réaction 1), un mélange racémique dans la mesure où les quatre groupes de l'alcène conservent leurs positions respectives de l'alcène dans les composés finaux. Avec cette même condition, l'addition d'**un carbène ou carbénoïde substitué par deux groupes différents** fournit avec un alcène dissymétrique, deux racémiques (réaction **2**). La prédominance d'un racémique sur l'autre dépend de la nature des groupes R_4 et R_5, des conditions expérimentales et, en particulier, de la méthode utilisée pour créer le carbène, ou le carbènoïde.

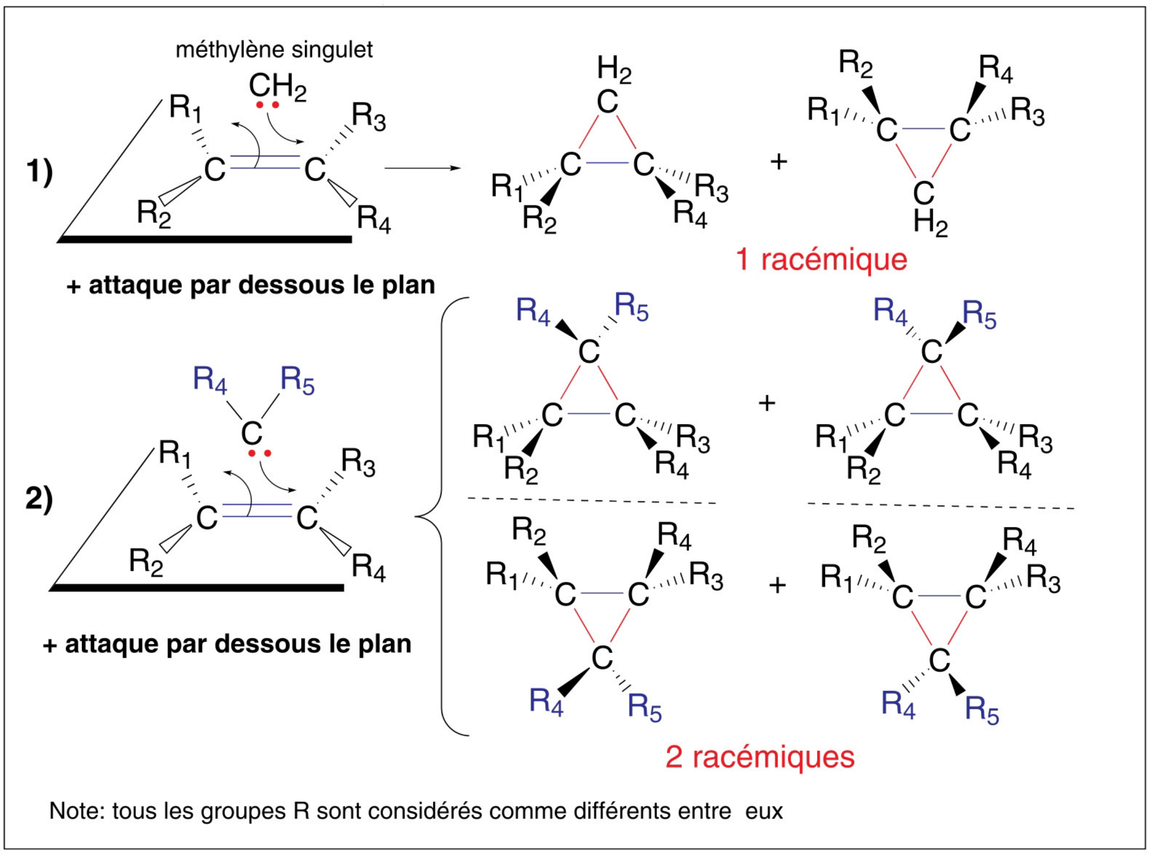


Schéma 6.101

Dans le cas des carbènes sous forme triplet, qui peuvent être considérés comme des diradicaux, l'addition se fait *a priori* en deux étapes avec formation intermédiaire d'un radical puis couplage intramoléculaire (schéma 6.102). La première étape permet une rotation autour de la liaison qui unit les deux carbones qui formaient la double liaison, ce qui explique le caractère non stéréospécifique de cette addition. Avec un carbène de type R-C-R', le nombre d'isomères devient très important.

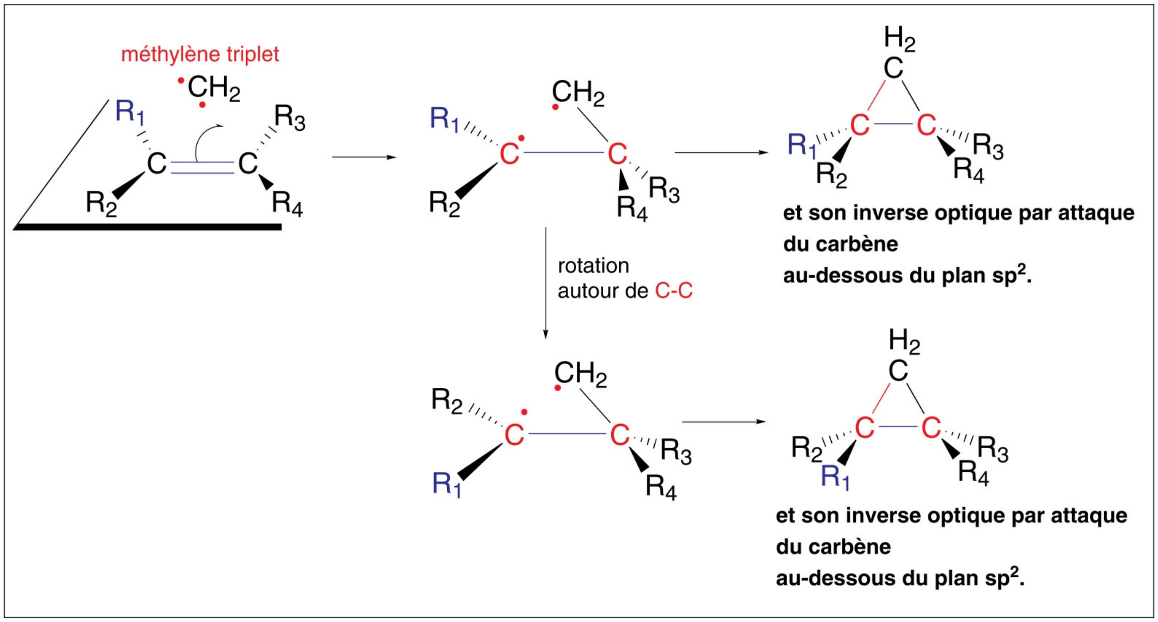


Schéma 6.102

Ces résultats stéréochimiques ont été utilisés pour déterminer la forme singulet ou triplet de certains carbènes. Le méthylène réagit avec le benzène pour donner le **norcaradiène instable** qui se réarrange en cycloheptatriène (schéma 6.103).

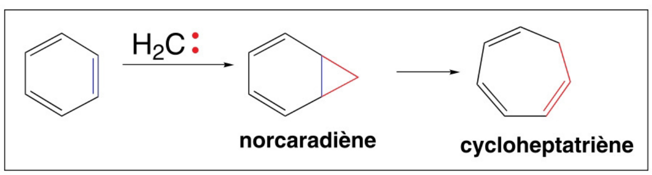


Schéma 6.103

Le phénate de sodium est attaqué en position *ortho* par le dichlorocarbène qui résulte de l'action de la soude sur le chloroforme, pour former un carbanion qui se réarrange avant qu'une hydrolyse permette d'accèder à l'*o*-hydroxybenzaldéhyde ou salicylaldéhyde sous forme de phénate. C'est **la réaction de *Reimer-Tiemann*** (schéma 6.104). Lorsque les positions *ortho* sont occupées par des groupes alkyles, la réaction s'oriente en *para*.

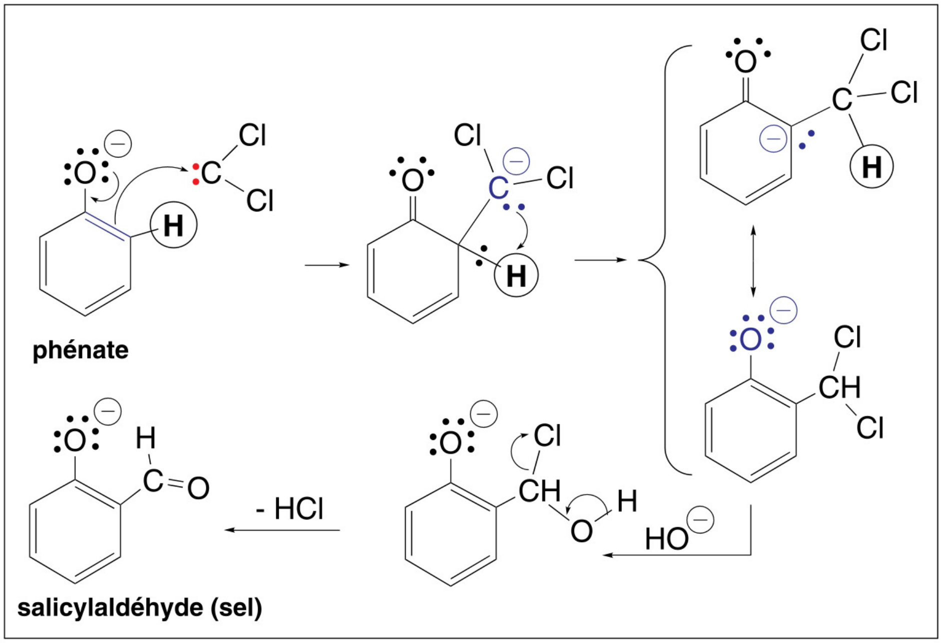


Schéma 6.104

Le pyrrole réagit avec le dichlorocarbène (schéma 6.105), en formant selon la basicité du milieu réactionnel, soit la 3-chloro-pyridine (addition, puis élimination avec agrandissement de cycle), soit le pyrrole-2-carboxaldéhyde (**réaction de *Reimer-Tiemann***, 1876). Il est vraisemblable que ces réactions soient liées aux formes singulet et triplet du carbène.

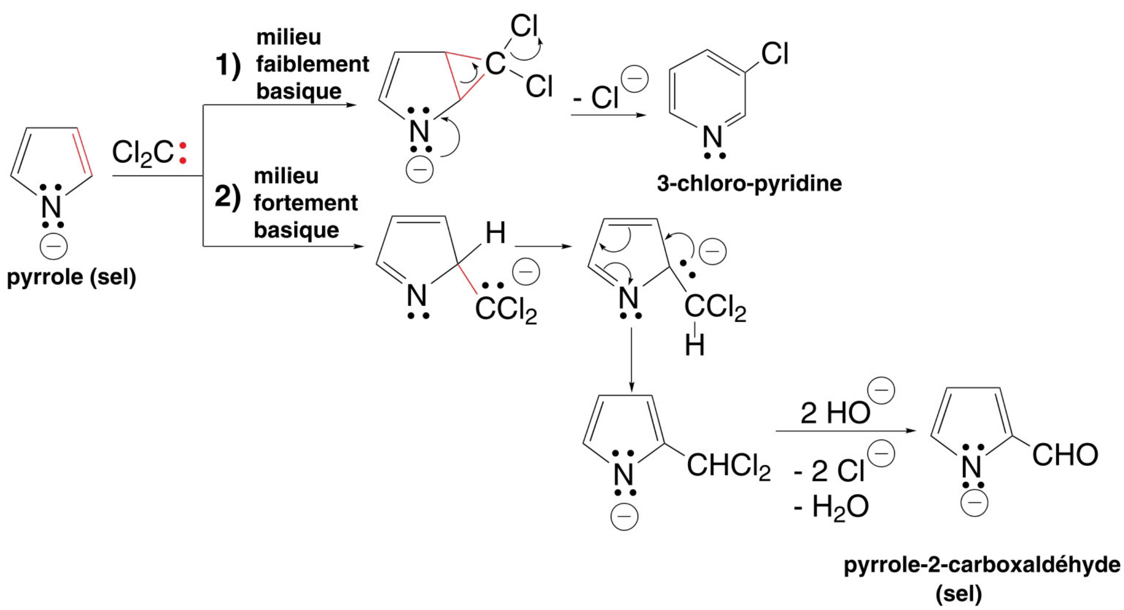


Schéma 6.105

6.14.2b – Additions sur les alcynes et les allènes

Les alcynes mono ou disubstitués par des groupes alkyles additionnent les carbènes (schéma 6.106, réaction **1**) pour former des cyclopropènes. L'addition de deux méthylènes peut conduire à des composés bicycliques. L'acétylène réagit en formant des dérivés du cyclopropène qui se réarrangent en allènes. Avec les allènes (réaction **2**), une ou deux molécules de carbène s'additionnent ce qui conduit à un méthylène-cyclopropane puis à un système bicyclique, un spiro[2,2]pentane.

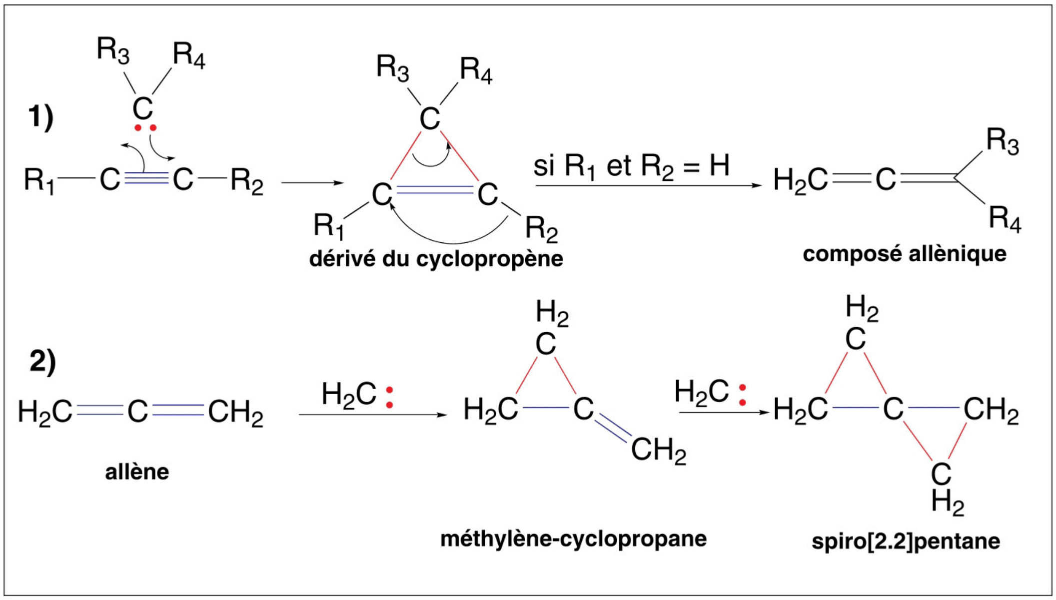


Schéma 6.106

6.14.2c – Insertion d'un carbène dans une liaison C-H d'un alcane

Le méthylène préparé par photolyse du diazométhane s'insère (plutôt sous forme singulet) dans une liaison C-H d'un alcane **en allongeant une chaîne d'un carbone**. Le méthane et l'éthane deviennent respectivement l'éthane et le propane (c'est une réaction d'homologation). Le propane fournit par cette réaction, un mélange de n-butane et d'isobutane. Les alcanes avec nC $>$ 3 fournissent de nombreux isomères et la sélectivité de la réaction est inexistante (schéma 6.107).

Les dihalocarbènes ne font pas d'insertion.

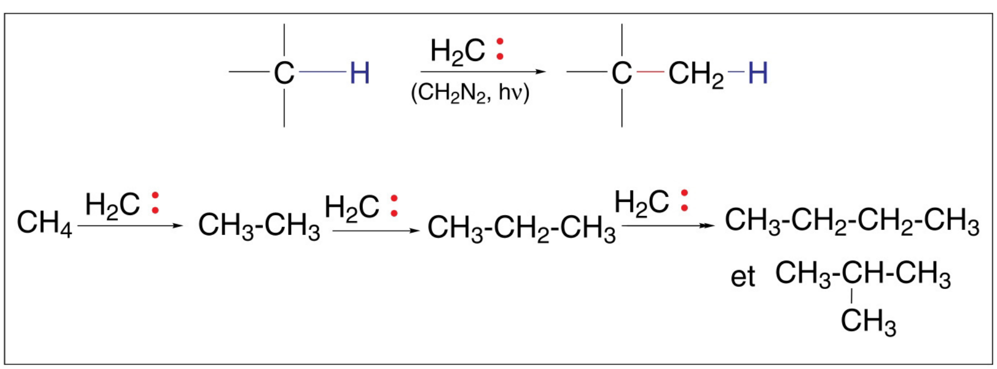


Schéma 6.107

6.14.2d – Réarrangements

Des réarrangements qui permettent de passer d'un carbène à un autre sont connus mais très rares. Dans la plupart des cas, le déplacement d'un hydrogène ou d'un groupe alkyle conduit à la formation d'une double liaison (schéma 6.108).

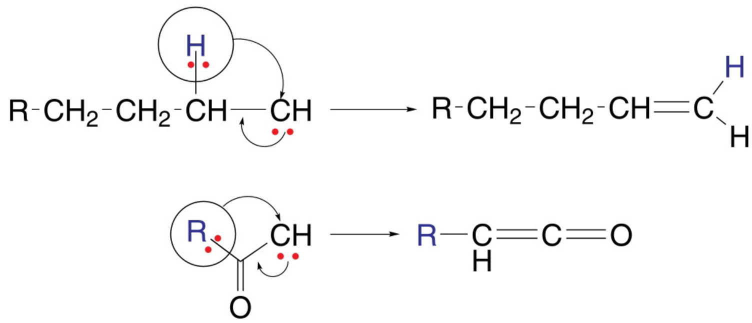


Schéma 6.108

6.14.2e – Formations de radicaux à partir de carbènes

Les radicaux peuvent capter un atome d'hydrogène d'un alcane pour former un nouveau radical plus stable que celui de départ (§ 6.12.5.c). Dans la mesure où un carbène peut être considéré comme un diradical, lorsqu'il est sous forme triplet, cette réaction est encore possible. Si un méthylène « triplet » attaque un alcane, il se forme un radical méthyle et un radical alkyle. C'est donc une réaction compétitive avec l'insertion dans les liaisons C-H, réaction qui est plutôt liée à la forme « singulet », la plus réactive (schéma 6.109).

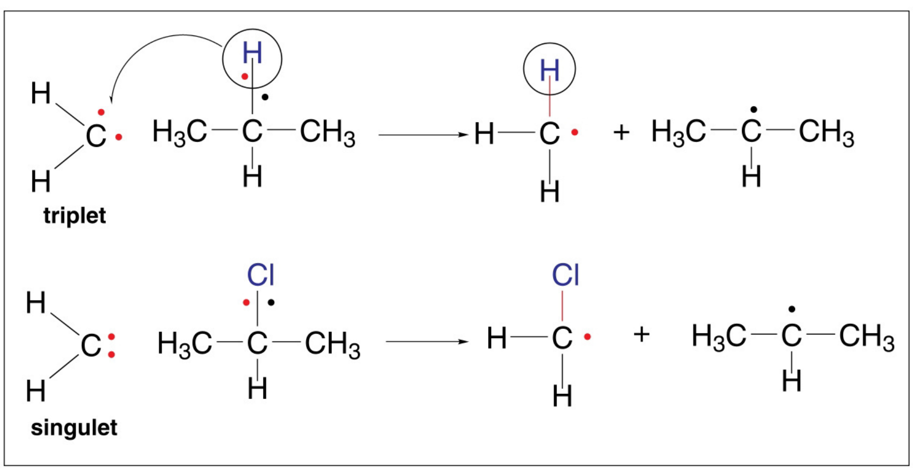


Schéma 6.109

La forme singulet permet pourtant cette réaction sur les halogénoalcanes. Dans ce cas, c'est l'halogène et non l'hydrogène qui est déplacé.

6.15 Les nitrènes

Les nitrènes sont des entités dans lesquelles l'azote lié à un seul hydrogène ou groupe, possède un doublet d'électrons libre, et un second doublet s'il est ***sous forme***

singulet, ou deux électrons célibataires s'il est ***sous forme triplet***. Les nitrènes sont des entités chimiques azotées équivalentes aux carbènes, à la fois dans leurs préparations et leurs réactions (figure 6.14).



Figure 6.14

6.15.1 – Formations

Les nitrènes sont obtenus par une **1,1-élimination effectuée sur un composé R-NH-Y où Y est un groupe partant ou sortant** (atome de chlore, groupe tosyle...). En présence d'une base, la déprotonation est suivie du départ d'un ion $\mathbf{Y}^-$ et de la libération du nitrène (schéma 6.110).

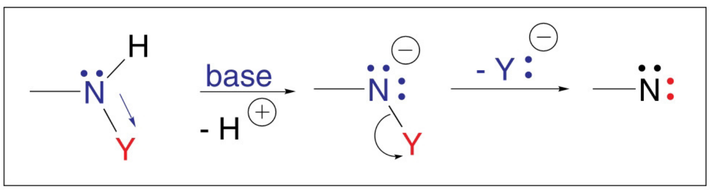


Schéma 6.110

Les vinylnitrènes sont formés par **action de bases sur des dérivés de type imine** dans lesquels l'azote est lié à un groupe partant (schéma 6.111).

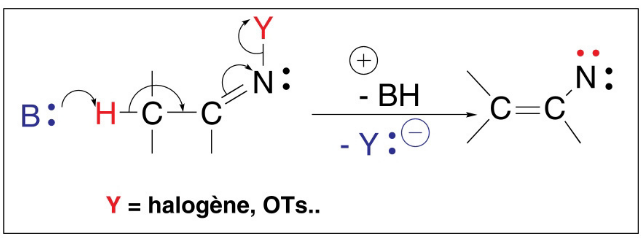


Schéma 6.111

La décomposition par photolyse ou thermolyse des alkylazides et plus souvent des acylazides est une autre méthode de formation (schéma 6.112).

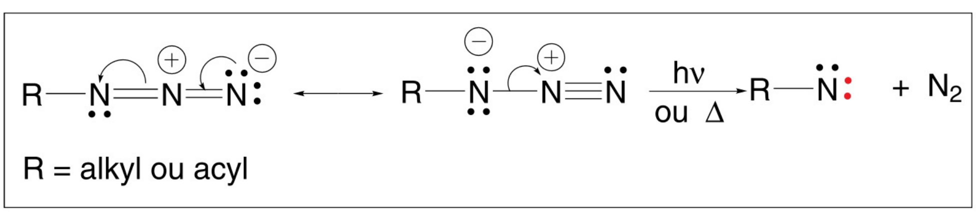


Schéma 6.112

Les composés arylnitrosés et nitrés, sous l'effet de réducteurs puissants comme les phosphites d'alkyles, fournissent des arylnitrènes (schéma 6.113).

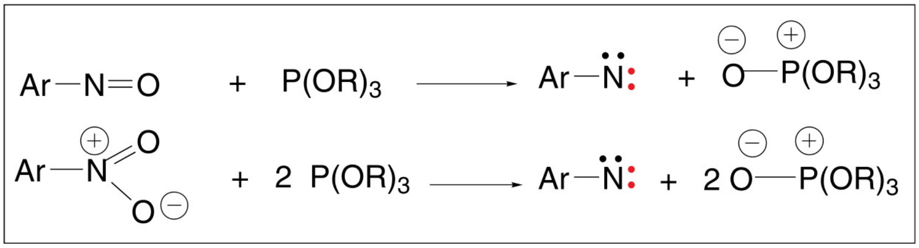


Schéma 6.113

Enfin, **les arylisocyanates sont décomposés en arylnitrènes et oxyde de carbone par photolyse** (schéma 6.114).

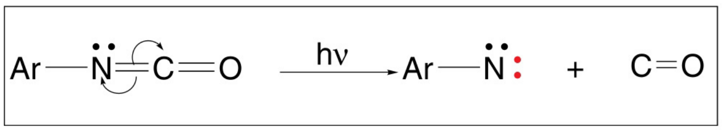


Schéma 6.114

Les 1,1-diacylhydrazines sont oxydées par le tétracétate de plomb dans le chlorure de méthylène en 1,1-diacylaminonitrènes (schéma 6.115).

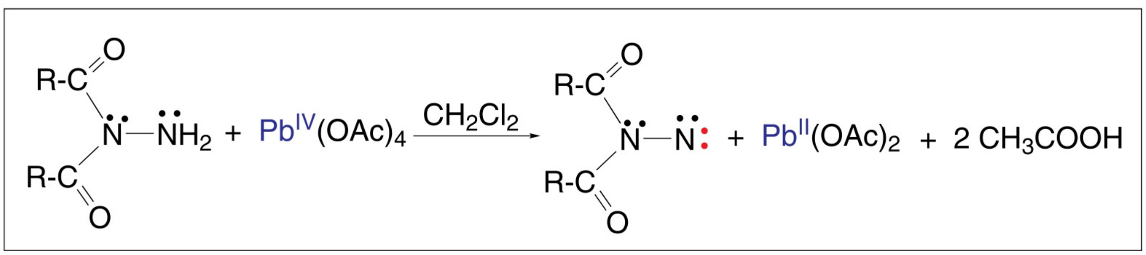


Schéma 6.115

6.15.2 – Réactions

On compte parmi les réactions des nitrènes, des additions sur les doubles et triples liaisons, des insertions dans les liaisons C-H, des dimérisations et des déplacements d'atomes d'hydrogène de liaison C-H d'alcanes, et des réarrangements.

6.15.2a – Additions

Comme les carbènes, et avec des résultats stéréochimiques de même nature, les nitrènes s'additionnent aux alcènes en formant des aziridines, équivalents des cyclopropanes obtenus par la même réaction avec les carbènes. Dans la plupart des cas, l'alcène et l'azide sont soumis à une photolyse. Le nitrène aussitôt formé par décomposition de l'azide s'additionne sur l'alcène. Seule, l'addition *cis* d'un nitrène singulet est figurée dans le schéma 6.116 (réaction **1**), le nitrène triplet conduit à de nombreux isomères.

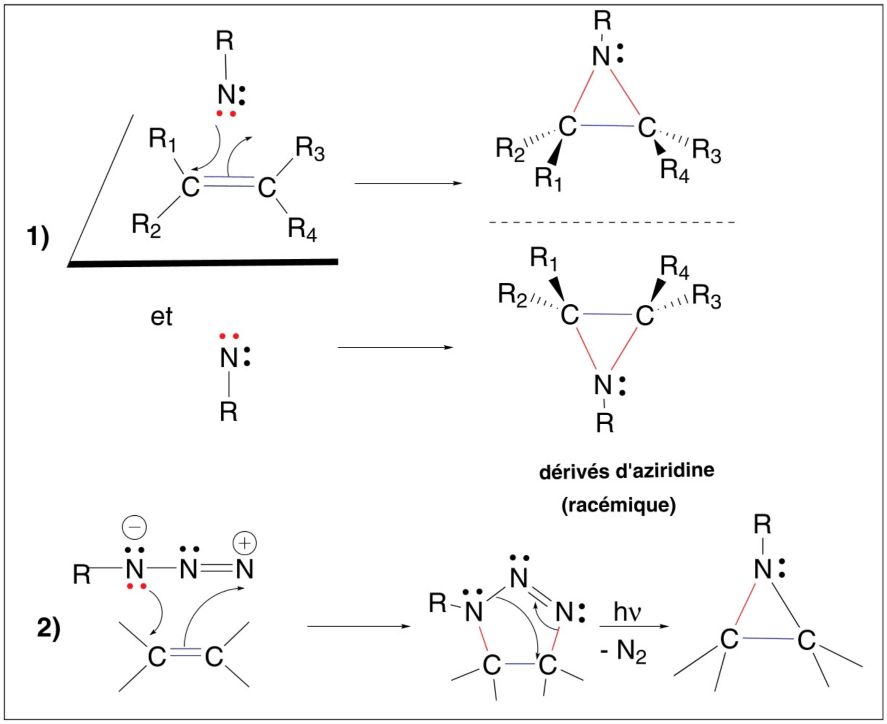


Schéma 6.116

Un autre mécanisme peut aussi être envisagé *via* la formation intermédiaire d'une triazoline (par une cycloaddition 1,3 de l'azide sans passage par un nitrène) qui se décompose en aziridine par élimination d'une molécule d'azote (réaction **2**).

Dans le cas des acylnitrènes, l'addition du nitrène est favorisée.

Les *N*-aminonitrènes formés *in situ* à partir des hydrazines 1,1-disubstituées s'additionnent sur les alcènes activés et plus particulièrement les acrylates, et acrylonitrile pour former des dérivés de *N*-aminoaziridines (schéma 6.117). Ces aminonitrènes s'additionnent aussi sur les triples liaisons avec production de 1-amino-2-azirines instables qui se réarrangent en 3-amino-1-azirines.

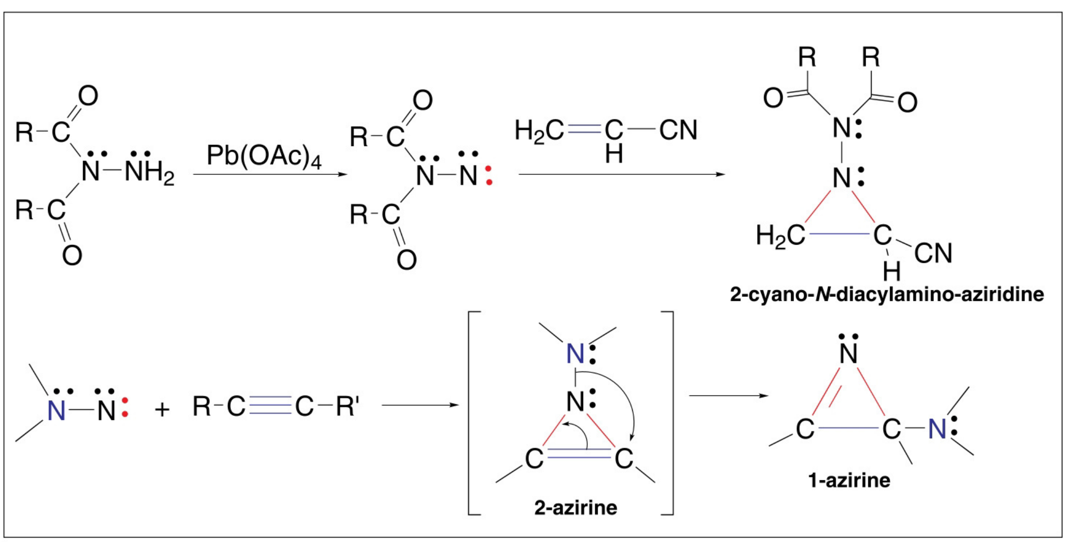


Schéma 6.117

6.15.2b – Insertion dans une liaison C-H

Les acylnitrènes R-CO-N avec (R = alkyl, aryl ou OR') sous forme singulet s'insèrent très facilement dans les liaisons C-H des alcanes avec une préférence pour les carbones tertiaires. Le mécanisme est identique à celui des carbènes. L'insertion dans la liaison C-H d'un carbone chiral s'effectue avec rétention de configuration (schéma 6.118).

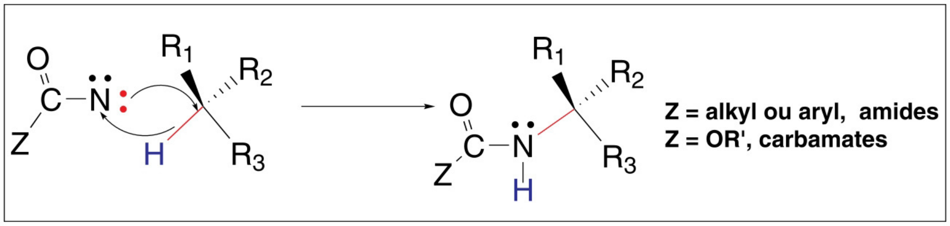


Schéma 6.118

Peu d'exemples d'insertions d'alkylnitrènes existent car si elles ont lieu, elle sont suivies de réarrangements.

Cette réaction a été utilisée assez souvent en chimie hétérocyclique pour synthétiser des composés polycycliques azotés. Par exemple, le carbazole est préparé à partir du 2-azidobiphényle par photolyse (schéma 6.119).

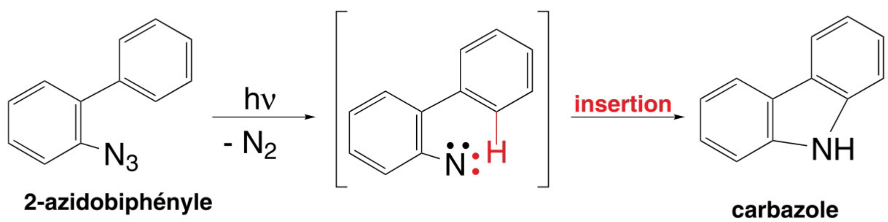


Schéma 6.119

6.15.2c – Dimérisation

Cette réaction qui est très spécifique des arylnitrènes conduit à des composés azoïques (schéma 6.120).

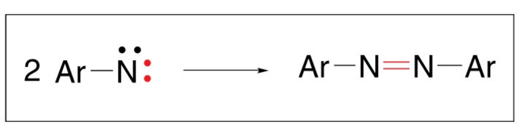


Schéma 6.120

Le diimide, HN=NH composé instable qui se décompose en azote et hydrogène (utilisé comme réducteur des alcènes) est le résultat d'une oxydation de l'hydrazine H_2N-NH_2. Il peut aussi être formé par dimérisation du nitrène NH.

6.15.2d – Échange d'atome d'hydrogène avec un alcane

Comme les carbènes sous forme triplet, équivalents à des diradicaux, les nitrènes sont susceptibles d'extraire un radical H• d'un alcane pour former deux radicaux. Le radical alkyle ainsi formé doit être stable (<u>tertiaire</u> ou secondaire) (schéma 6.121).

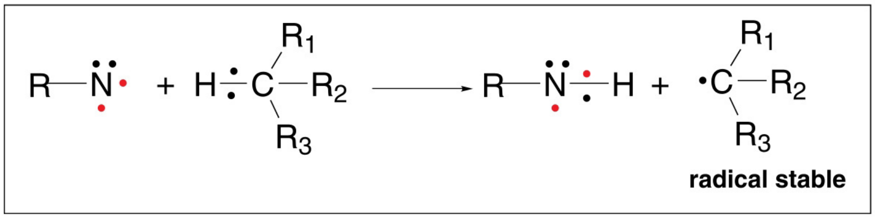


Schéma 6.121

6.15.2e – Réarrangements

Lorsqu'un nitrène possède en position α de l'azote un groupe méthyne, méthylène ou méthyle, la migration d'un ion hydrure vers l'azote puis création d'une double liaison d'une fonction imine est très rapide, souvent plus rapide que les réactions d'additions ou d'insertion. Ce réarrangement peut même cacher l'existence d'un nitrène dans une réaction (schéma 6.122).

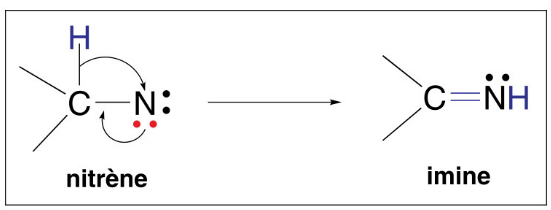
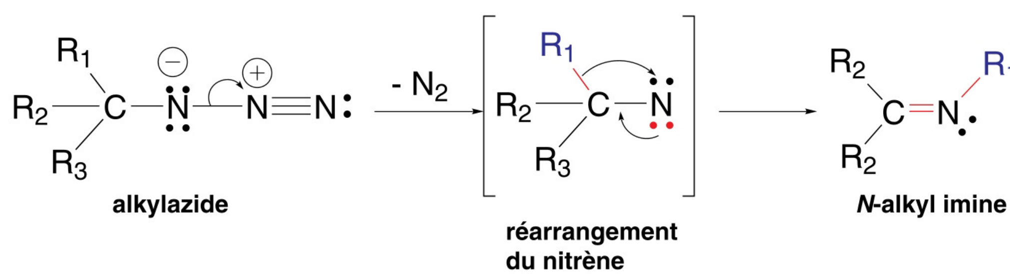


Schéma 6.122

La pyrolyse des azides tertiaires conduit le plus souvent à des imines *N*-substituées si les groupes substituants de C_α sont des groupes alkyles (schéma 6.123, réaction **1**). Cette réaction s'effectue *via* un nitrène et un réarrangement. Il est vraisemblable que certains agrandissements de cycle se font *via* des nitrènes qui se réarrangent (réaction **2**).

1)



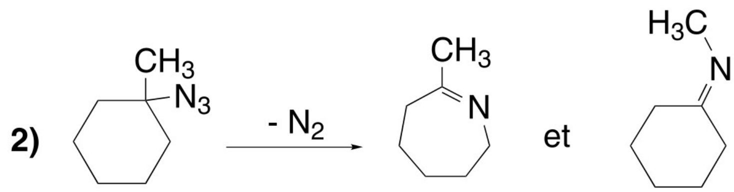


Schéma 6.123

Le réarrangement des acylnitrènes est **l'un des mécanismes retenus** pour expliquer des réactions très importantes en synthèse comme les **réarrangements d'*Hofmann*, de *Lossen*, de *Curtius*,** qui permettent l'accès respectivement à partir d'amides, de dérivés *O*-acylés d'acides hydroxamiques, ou d'hydrazides, dérivés d'acides en C_n, à des amines en C_{n-1} ou leurs dérivés. Toutefois, des mécanismes concertés ont aussi été proposés qui ne font pas apparaître de nitrènes : **de nombreux auteurs les considèrent plus vraisemblables**.

-**Réarrangement d'*Hofmann*** (1881)

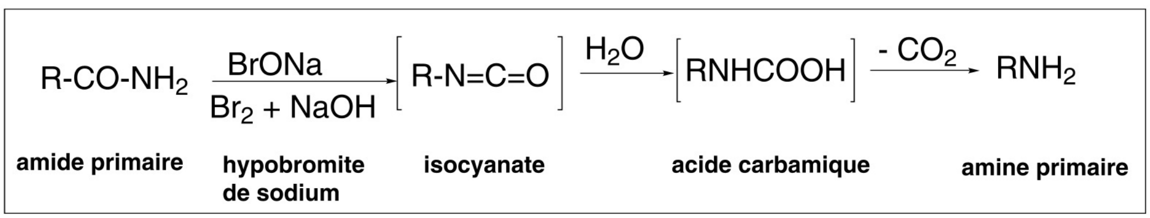


Schéma 6.124

C'est la conversion d'un amide primaire (résultat de l'action de l'ammoniac sur un ester) en amine primaire (schéma 6.124).

Sous l'action d'un hypobromite alcalin (Br_2 + solution de NaOH, par exemple), il se forme d'abord un *N*-bromoamide qui perd un proton sous l'action de la base. Par élimination d'un ion bromure, un acylnitrène peut alors être formé ((schéma 6.125) réaction **1**). Son réarrangement fournit un isocyanate. Un second mécanisme, concerté, peut aussi être proposé (réaction **2**). L'isocyanate additionne ensuite une molécule d'eau pour former un acide carbamique instable qui se décarboxyle en fournissant l'amine.

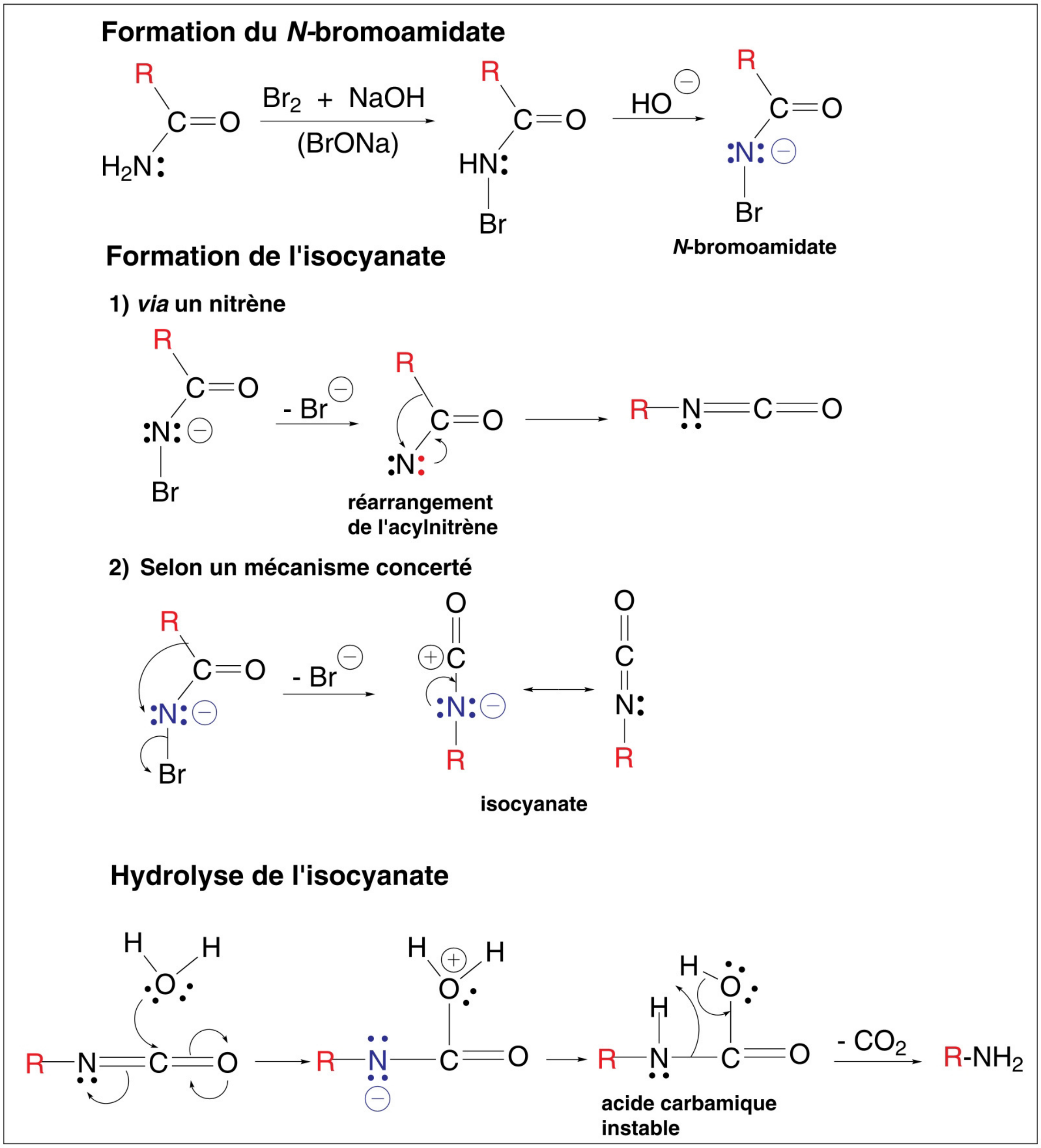


Schéma 6.125

Une variante de cette réaction consiste à traiter l'amide par le tétracétate de plomb dans un solvant aprotique anhydre ce qui produit l'isocyanate (hypothèse privilégiée : passage par un acylnitrène selon le mécanisme (**1**) du schéma 6.125). En présence d'un alcool, l'isocyanate, est immédiatement transformé en carbamate stable (contrairement à l'acide carbamique, RNHCOOH, instable, qui, sitôt formé, se décarboxyle pour se transformer en amine, RNH_2) (schéma 6.126).

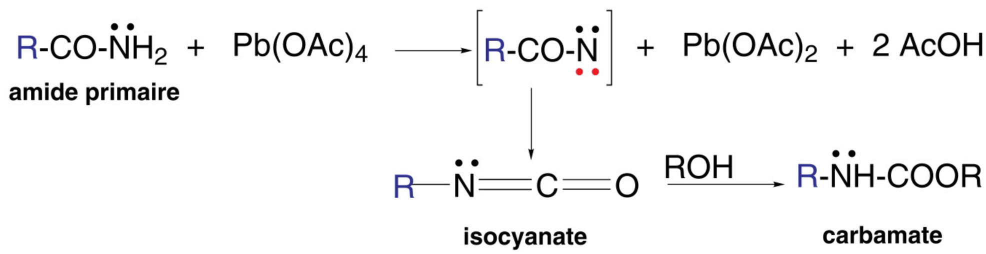


Schéma 6.126

- Réarrangement de *Lossen* (1872)

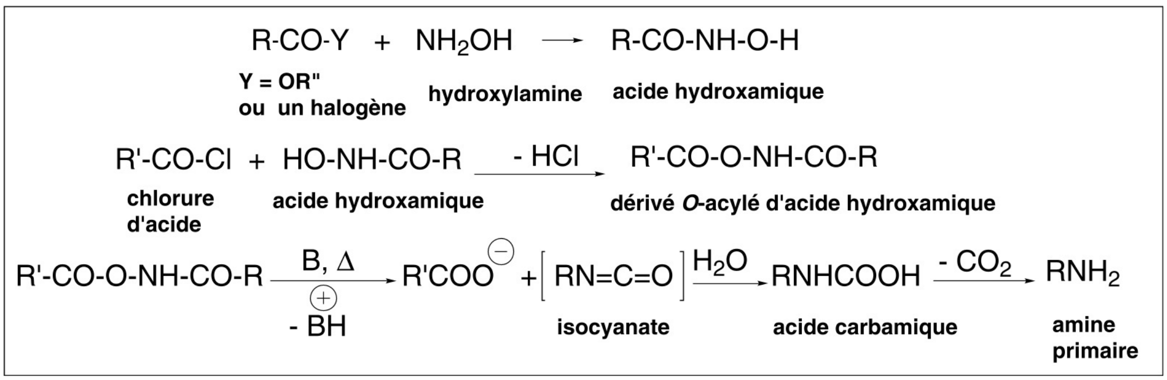


Schéma 6.127

Les isocyanates peuvent être produits à partir de dérivés *O*-acylés d'acides hydroxamiques par simple chauffage (schéma 6.127), et parfois, en présence d'une base. Les acides hydroxamiques sont facilement préparés par action d'un chlorure d'acide ou d'un ester sur l'hydroxylamine. Leur acylation peut être effectuée par réaction avec un chlorure d'acide.

Le mécanisme du réarrangement de *Lossen* a des points communs avec celui du réarrangement d'*Hofmann*.

Il existe deux possibilités d'accès à l'isocyanate (schéma 6.128). La première consiste en un réarrangement qui s'accompagne de l'élimination d'ion carboxylate (réaction **1**), la seconde débute par l'élimination de cet ion ce qui conduit à un acylnitrène. Son réarrangement fournit l'isocyanate (réaction **2**). Comme dans le réarrangement d'*Hofmann*, l'isocyanate additionne une molécule d'eau pour former un acide carbamique instable qui se décarboxyle pour produire une amine primaire.

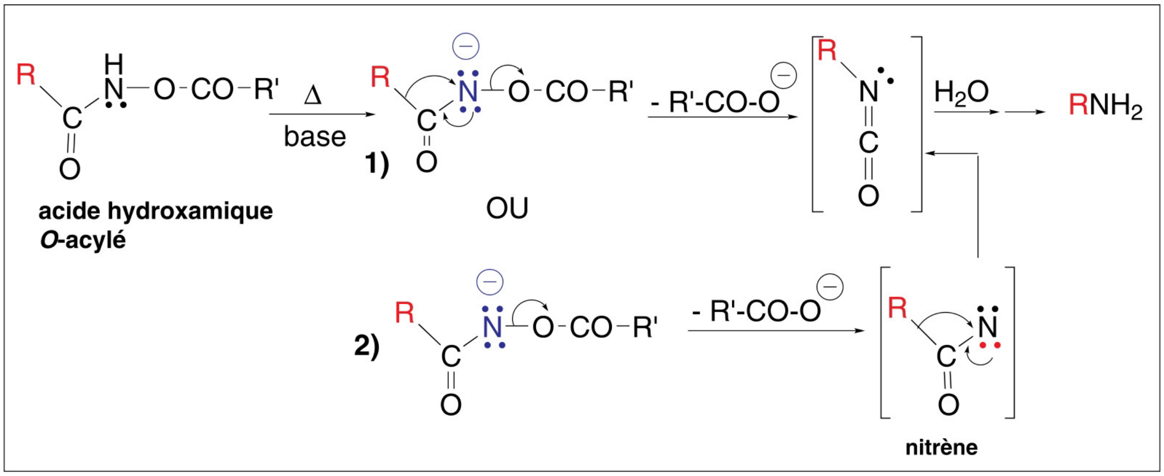


Schéma 6.128

La formation d'amine peut être le résultat de l'action d'un acide minéral sur un acide hydroxamique. Un nitrène intermédiaire a été proposé (schéma 6.129).

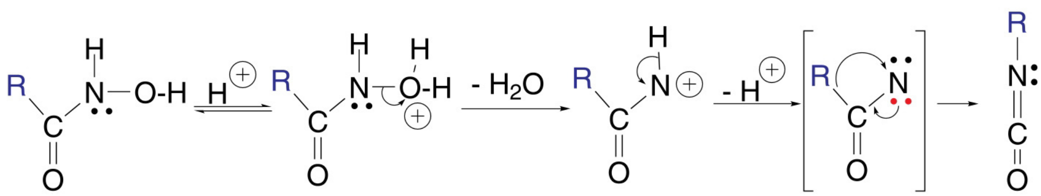


Schéma 6.129

- **Réarrangement de *Curtius*** (1890)

Formation d'un acylazide

RCO_2R' + NH_2NH_2, H_2O ⟶ $RCONHNH_2$ + R'OH + H_2O

ester — **hydrate d'hydrazine** — **acylhydrazine ou hydrazide**

$RCONHNH_2$ + NO_2H ⟶ $RCON_3$ + 2 H_2O

acylazide

RCOCl + NaN_3 ⟶ $RCON_3$ + NaCl

Transformation de l'acylazide en isocyanate et azote

$RCON_3$ ⟶ [R N=C=O] + N_2

isocyanate

Réaction de l'isocyanate avec l'eau et décarboxylation de l'acide carbamique en amine primaire

[RN=C=O] + H_2O ⟶ [RNHCOOH] ⟶ RNH_2 + CO_2

acide carbamique — **amine primaire**

Schéma 6.130

Ce réarrangement s'effectue à partir d'un acylazide (schéma 6.130).

Un acylazide, peut être obtenu, soit par l'action de l'acide nitreux sur une acylhydrazine (ou hydrazide) dont le mécanisme est donné dans le schéma 6.131, soit à partir d'un azidure alcalin par action d'un chlorure d'acide. L'acylazide résonne entre trois formules limites.

On peut remarquer que ce n'est pas l'acide nitreux lui-même qui réagit sur l'acylhydrazine dans la préparation de l'acylazide par cette voie, car il se transforme, en un trioxyde d'azote, aussitôt libéré de son sel alcalin par addition d'un acide.

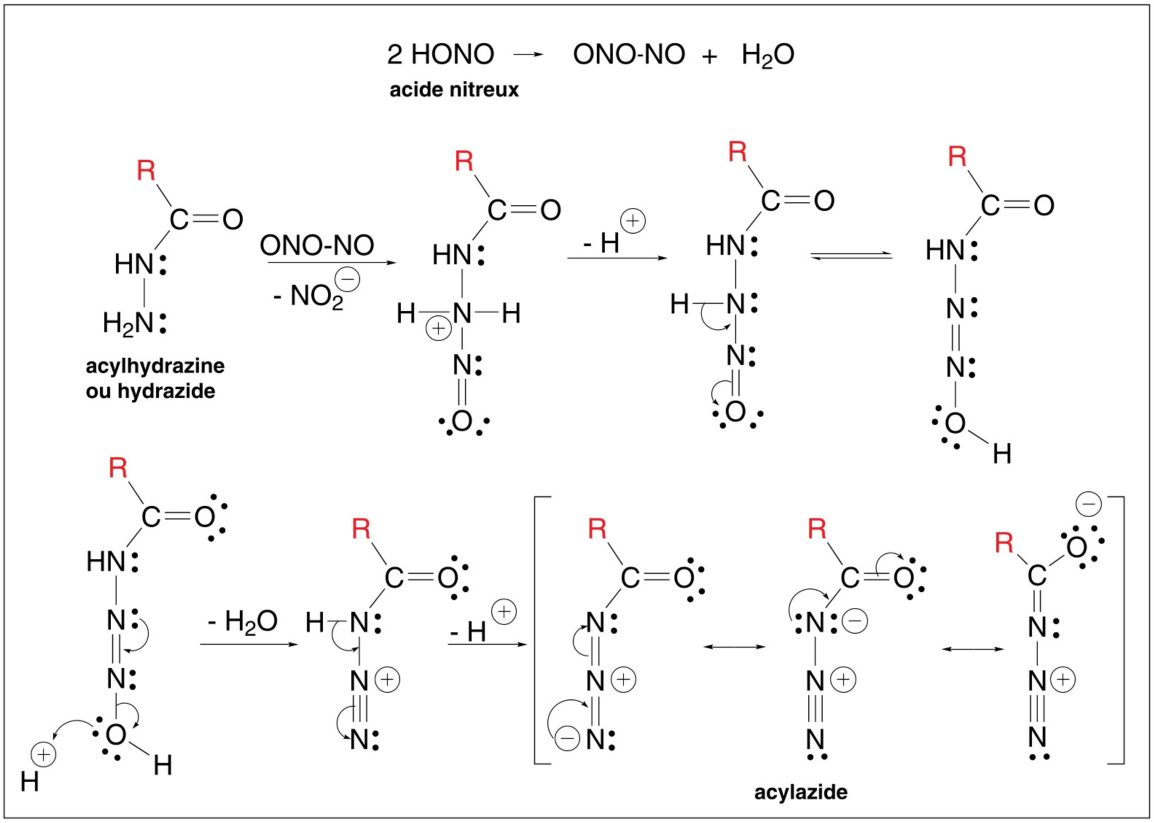


Schéma 6.131

L'acylazide, chauffé en milieu anhydre, dans un solvant aprotique inactif, est réarrangé en isocyanate. Deux mécanismes peuvent être envisagés, comme dans le réarrangement de *Lossen :* le passage par un acylnitrène (schéma 6.132, mécanisme **1**), ou un mécanisme concerté (mécanisme **2 :** ce dernier est considéré comme le plus probable).

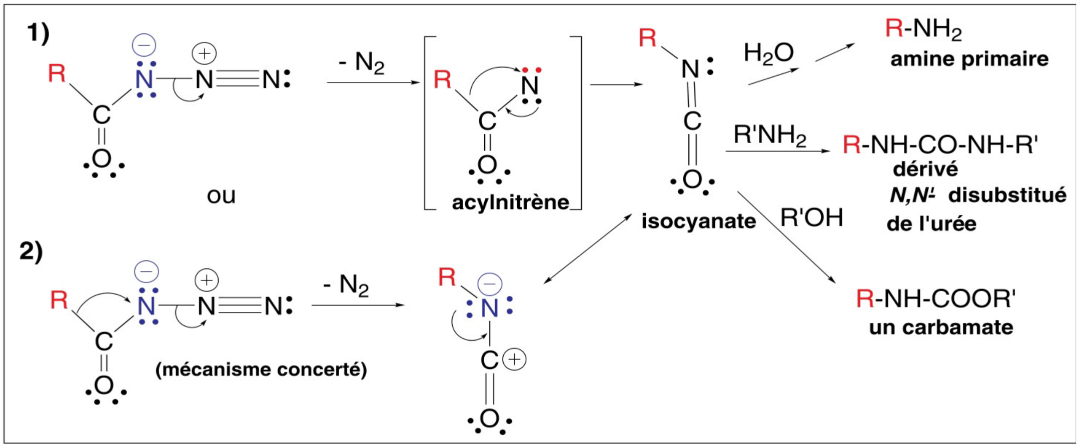


Schéma 6.132

Lorsque la réaction est effectuée dans l'eau, l'isocyanate est assez rapidement transformé en acide carbamique correspondant par addition d'une molécule d'eau, surtout s'il est aliphatique. L'acide carbamique est instable, il se décarboxyle pour libérer une amine primaire, laquelle peut réagir sur l'isocyanate encore présent dans le milieu pour fournir un dérivé de l'urée. En effet, certains isocyanates aromatiques réagissent plus lentement avec l'eau qu'avec une amine primaire. Si la réaction est faite dans un alcool, c'est un carbamate qui est produit.

Dans quelques cas, la réaction a lieu en présence d'acide de *Lewis*.

Une autre réaction qui se fait *via* un acylazide et donnée ici à titre indicatif est la réaction de ***Schmidt***, 1924, (schéma 6.133). Elle s'effectue directement à partir des acides libres (ou d'aldéhydes ou de cétones) par action d'acide azothydrique en présence d'acide sulfurique *via* un acylazide protoné (comme dans le réarrangement de *Curtius*) mais elle ne semble pas faire intervenir d'acylnitrène.

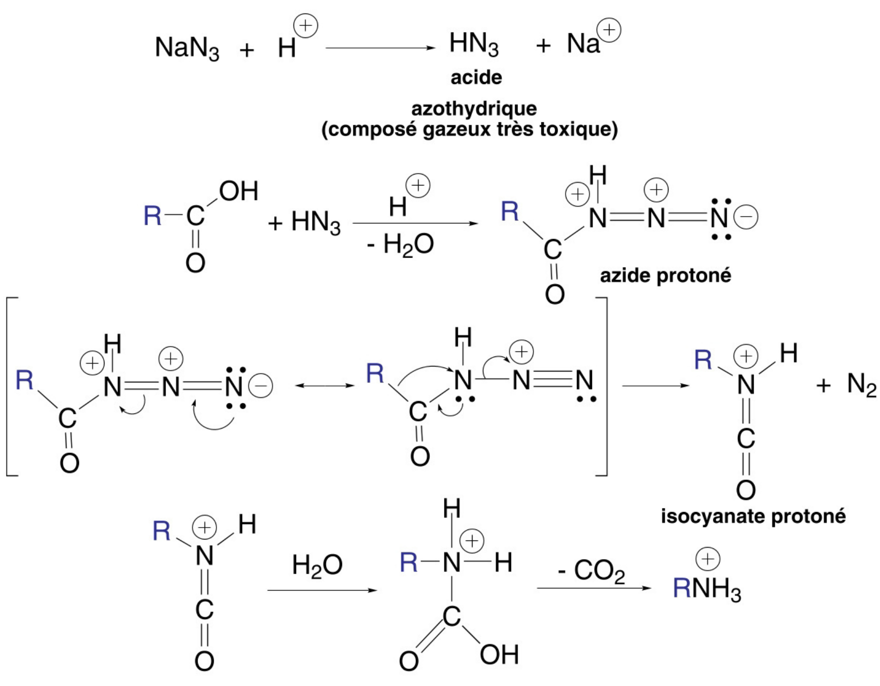


Schéma 6.133

Les réactions avec les cétones et aldéhydes conduisent respectivement à des amides et des nitriles. Le mécanisme est alors le suivant (schéma 6.134) :

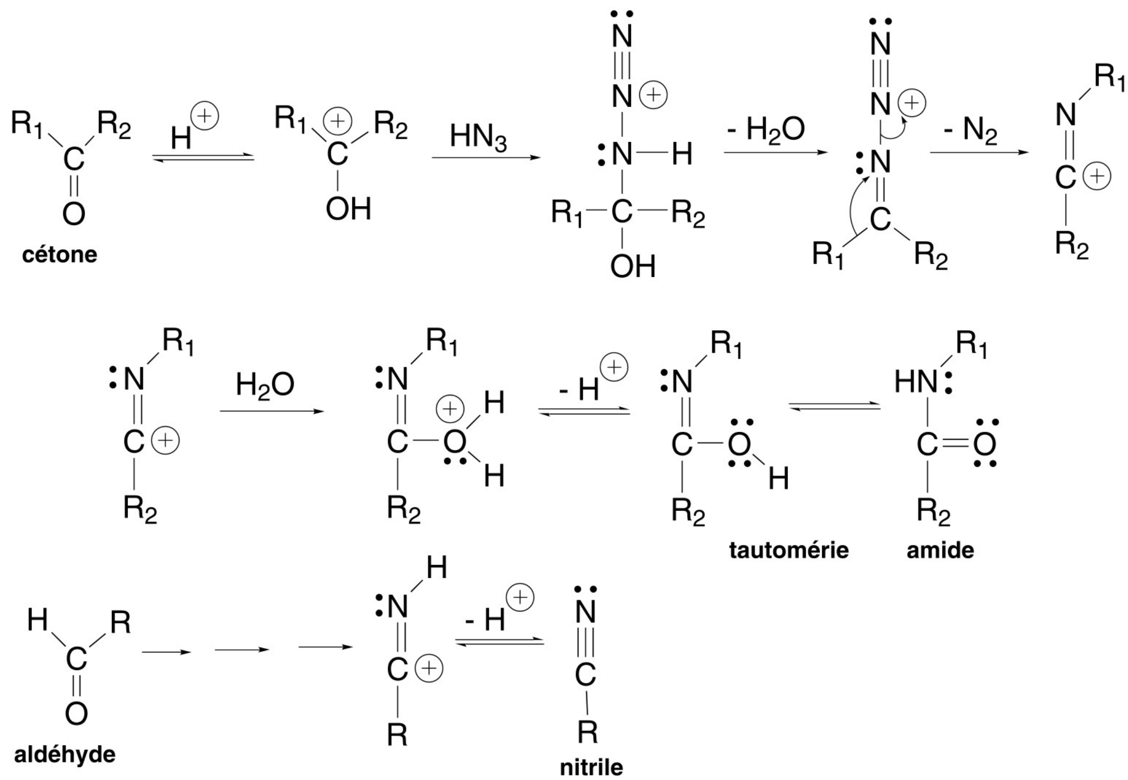


Schéma 6.134

Dans le cas d'alkylarylcétones qui ont un groupe alkyle peu volumineux, c'est le groupe aryle qui migre. Par contre, si le groupe alkyle est volumineux, c'est alors lui qui migre.

6.16 Les composés 1,3-dipolaires ou dipoles-1,3

Certains composés neutres, des dipoles-1,3, comportent dans leur structure un groupement de trois atomes « **a-b-c** » dans lequel l'atome **« a » a un octet** dont au moins une paire d'électrons libres, et **« c »**, **un sextet d'électrons sur sa couche externe**. Cette configuration électronique permet des réactions dites de **cycloadditions** de ces dipoles, appelées **cycloadditions [2 + 3]**, sur des doubles liaisons présentes dans les **composés dipolarophiles**, réaction de la forme générale indiquée dans le schéma 6.135, avec un exemple.

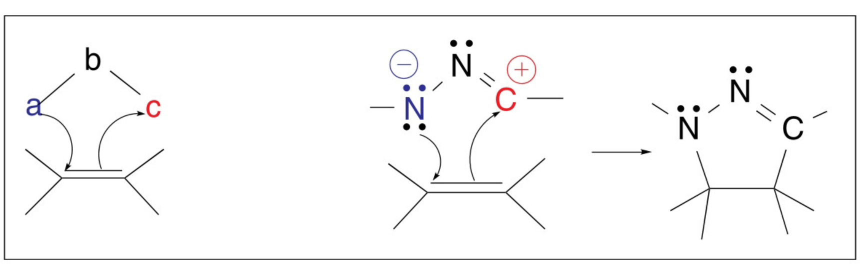


Schéma 6.135

Cette réaction permet la synthèse de nombreux hétérocycles à 5 chaînons. Ces dipôles-1,3 et leurs réactions de cycloadditions sont présentés au paragraphe 9.8, « cycloadditions [2 + 3] ».

6.17 Les ylures

Les ylures (schéma 6.136) sont des composés non chargés mais dont la structure permet de les représenter comme des dipoles-1,2 dont l'atome chargé négativement est le carbone, et l'atome chargé positivement un hétéroatome. C'est ce dernier qui est indiqué pour désigner le type d'ylure, ylure de phosphore, d'azote, de soufre, pour les plus connus. Il en existe aussi d'arsenic et de sélénium. Cette écriture résulte en fait de la résonance de ces composés avec la forme limite présentant une double liaison entre le carbone et l'hétéroélément, sauf pour les ylures d'azote.

La double liaison présente dans une forme limite de ces ylures, et dans certains autres composés, comme les oxydes de phosphines, $R_3P{=}O$, les sulfoxydes, (R)(R')S=O, l'acide sulfureux, $RS{=}O(OH)_2$, ou les sulfones, R-SO_2-R', est constituée d'une liaison σ et d'une liaison π. Cette dernière présente une particularité par rapport à celles plus classiques des oléfines : en effet, elle correspond au recouvrement d'une orbitale « p » du carbone (ou de l'oxygène pour >S=O) et d'une orbitale « d » vide de l'hétéroélément. C'est donc le carbone qui fournit les électrons de liaison π dans les ylures. Ce type de liaison « π » est appelé liaison pπ-dπ. Le carbone garde une structure tétraèdrique (trois liaisons + un doublet) dans ce type de liaison, contrairement au carbone éthylènique qui fait passer le carbone d'un tétraèdre à un système trigonal.

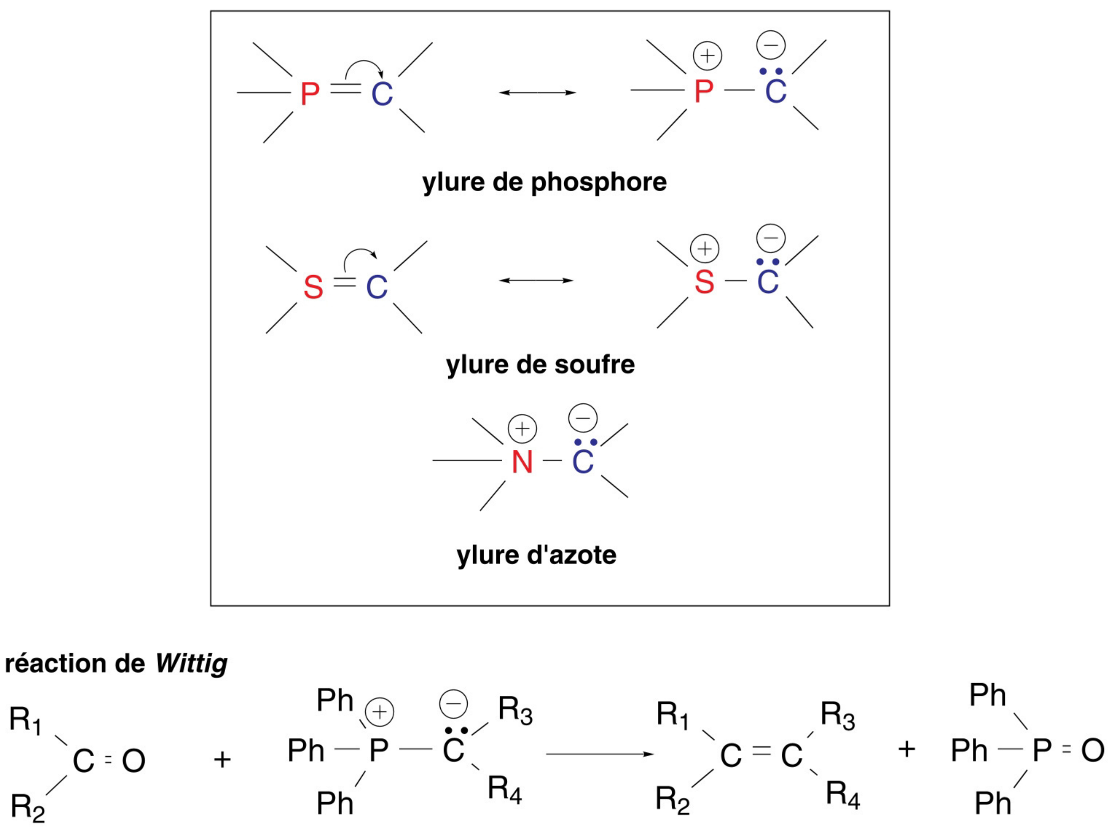
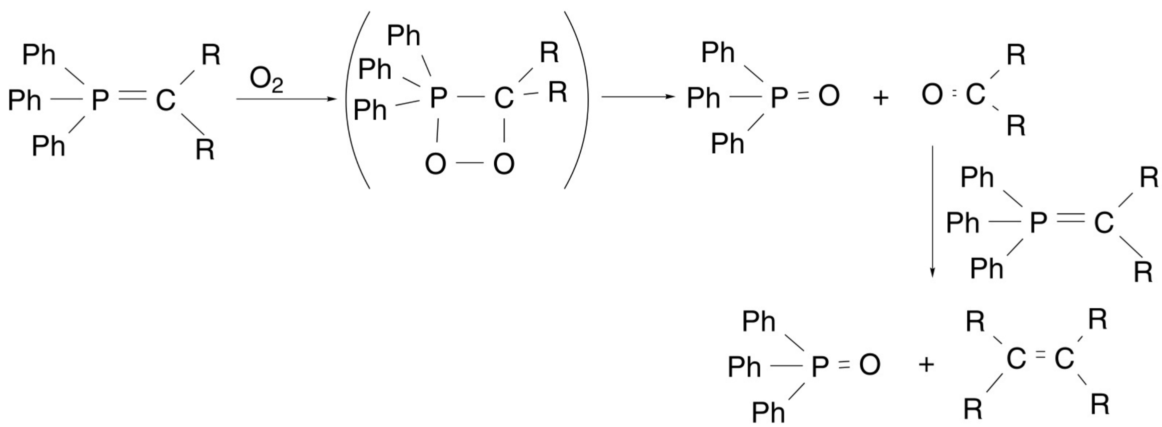


Schéma 6.136

Les ylures de phosphore, dérivés de méthylènephosphorane, (le plus souvent le triphénylméthylènephosphorane, $Ph_3P{=}CH_2$), sont les plus stables. Ils interviennent, en particulier, dans la réaction de ***Wittig*** (§ 10.7) qui permet de former avec une cétone, un composé éthylènique.

Dans la mesure où ils réagissent avec l'oxygène (schéma 6.137) en faible quantité, en formant un alcène symétrique, ou une cétone si l'oxygène est en excès, toutes les réactions avec ces composés sont effectuées sous atmosphère inerte, par exemple, sous azote.



Schém 6.137

Les ylures de phosphore ou d'azote résultent de l'action d'une base forte comme le phényllithium ou le butyllithium sur des sels quaternaires, comme dans les exemples du schéma 6.138.

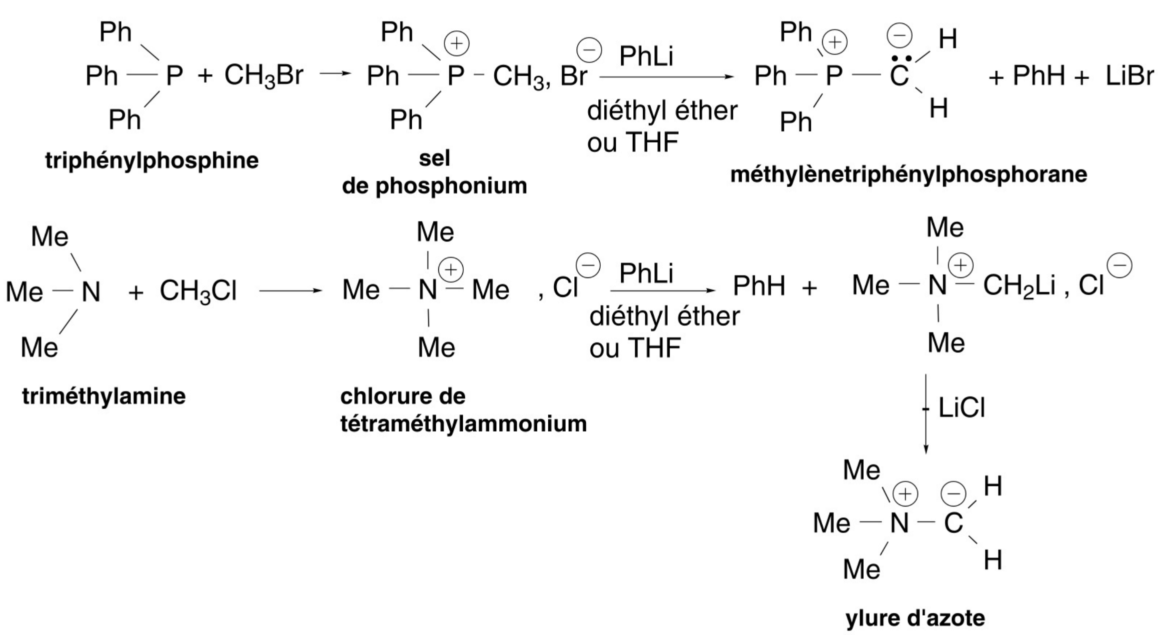


Schéma 6.138

La plupart des ylures sont formés *in situ*, c'est le cas des ylures de phosphore **non stabilisés** (ayant sur le carbone chargé négativement un substituant qui ne stabilise pas la charge, par exemple, un groupe alkyle) ou **semi-stabilisés** (avec un substituant sur le carbone chargé qui apporte une faible stabilisation, comme un groupe phényle). En revanche, si le carbone chargé est substitué par des groupes qui stabilisent sa charge comme un groupe ester, l'ylure est dit **stabilisé** : dans le cas des ylures de triphénylphosphonium, $Ph_3P{=}CHCO_2R$ en est un exemple. Il peut être stocké.

La stabilité de ces ylures joue un rôle important dans la stéréosélectivité de la réaction de *Wittig* : Les ylures non stabilisés conduisent à des composés éthylèniques *cis*, les semi-stabilisés sont peu sélectifs et les ylures stabilisés forment préférentiellement des éthylèniques *trans*.

SECONDE PARTIE :

LES GRANDS MÉCANISMES RÉACTIONNELS

Chapitre 7

Généralités

Sommaire :

Les types de réactions les plus classiques sont :

a- **les substitutions** (chapitre 8) qui peuvent être nucléophiles, électrophiles ou radicalaires,

b- **les additions** sur les doubles et triples liaisons carbone-carbone (chapitre 9) ou carbone-hétéroatome (chapitre 10) qui peuvent être, elles aussi, nucléophiles, électrophiles ou radicalaires. Il faut y ajouter les additions péricycliques.

c- **les β-éliminations** (chapitre 11)

d- **les oxydations** (chapitre 12)

e- **les réductions** (chapitre 13)

f- **les réarrangements** (chapitre 14) avec migration d'un atome ou d'un groupe d'un site d'une molécule à un autre site. Ces réarrangements peuvent être nucléophiles (déplacements entraînant un doublet d'électrons), radicalaires (migrations avec un seul électron) ou plus rarement électrophiles (migrations sans déplacement d'électrons). Certains d'entre eux, particulièrement ceux faisant intervenir des carbocations, ont été présentés lors de l'étude des entités chimiques réactives (§ 6.11.4).

7.1 Aspects thermodynamiques d'une réaction

Entre le moment où les réactifs entrent en réaction et celui où les produits finaux sont formés, on peut dénombrer de nombreuses variations dans le système chimique.

Il y a d'abord celles qui sont liées aux énergies de liaisons, et à la mésomérie si elle existe, aux effets de solvatation dus aux interactions des réactants avec le solvant utilisé, et dont l'ensemble correspond à **ΔH, variation d'enthalpie**.

La variation d'enthalpie peut être calculée par différences de la somme des énergies obtenues en totalisant, d'une part, les liaisons brisées dans le ou les produits de départs (réactifs), et d'autre part, les liaisons formées dans les produits finaux de la réaction. Il faut y ajouter les variations dans les énergies de résonance s'il y a lieu, celles liées aux différences de tension dans les cycles, et enfin les énergies résultant de la solvatation des molécules.

D'autres variations sont regroupées sous le terme, **variation d'entropie, ΔS**. Il se réfère à l'ordre ou au désordre moléculaire dans le système chimique. Plus le système est désordonné, plus ΔS est élevé. Durant une réaction, l'enthalpie diminue tandis que l'entropie augmente. Les variations d'enthalpie et d'entropie définissent la **variation d'énergie libre ΔG** entre réactifs mis en réaction et produits finaux selon l'équation :

$$\mathbf{\Delta G = \Delta H - T\Delta S}$$

Si ΔG est négatif, c'est la condition nécessaire mais pas obligatoirement suffisante pour que la réaction s'effectue sans apport d'énergie, elle est *a priori* spontanée. Par contre, si cette valeur est positive, un apport d'énergie est nécessaire (appelée **énergie libre d'activation**). Dans la plupart des réactions, ΔS est très faible par rapport à ΔH, et c'est donc la variation d'enthalpie qui permet de savoir si une réaction est spontanée ou non. Par exemple, c'est le cas des réactions pour lesquelles le nombre de molécules de réactifs est égal au nombre de molécules de produits finaux.

La variation d'entropie ΔS a un rôle important dans les cas suivants :

- un seul réactif fournit plusieurs produits finaux (les possibilités de positionnement dans l'espace de plusieurs molécules sont plus importants qu'avec un seul type moléculaire),
- les réactions faisant intervenir des gaz ou des liquides ont des entropies importantes par rapport à celles effectuées avec des solides. Relativement, un composé gazeux a une entropie supérieure à celle qu'il a en solution dans un solvant,
- les réactions à hautes températures. Le terme $T\Delta S$ qui intervient dans ΔG augmente considérablement tandis que ΔH est totalement indépendant de la température T,
- les réactions de cyclisations de composés acycliques. La cyclisation diminue la « liberté conformationnelle » que possèdait une molécule acyclique.

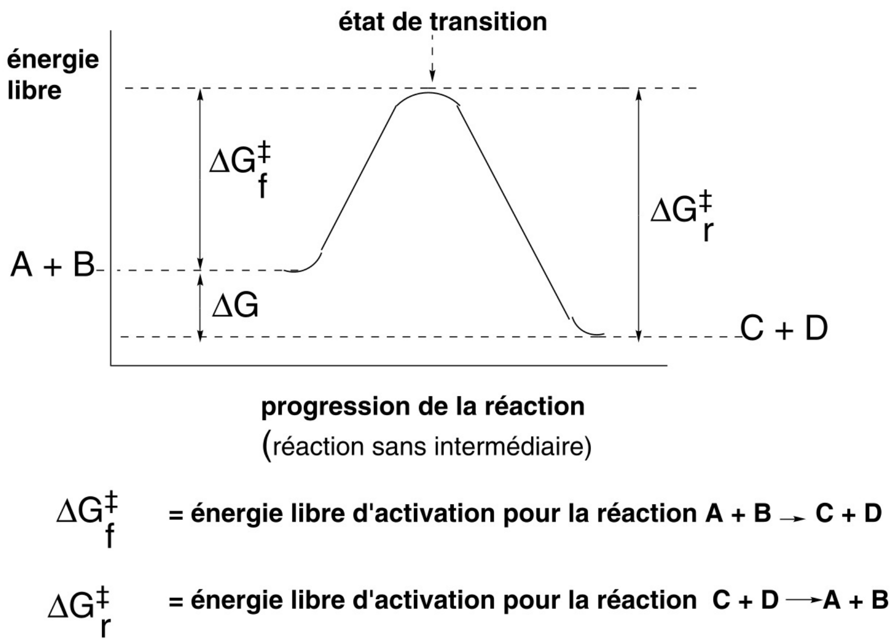


Figure 7.1

La figure 7.1 décrit la courbe d'énergie libre d'une réaction **A** + **B** → **C** + **D** en fonction du temps. Dans le cas présenté, la réaction s'effectue sans intermédiaire et les produits finaux **C** + **D** ont une énergie libre plus faible que celle des réactifs **A** + **B**. La valeur du ΔG de la réaction est négative, mais il est nécessaire qu'un apport d'énergie permette qu'elle se déclenche, c'est **l'énergie libre d'activation de formation $\Delta G^{\ddagger}_{f}$**. La progression de la réaction à partir des réactifs atteint le point culminant de la courbe avant de fournir les produits de la réaction. Ce point correspond à **l'état de transition** de la réaction et définit le passage *via* un **complexe activé**. Ce dernier a une structure géométrique ainsi qu'une répartition des charges fixées, mais il n'a pas d'existence réelle. Dans la mesure où la réaction inverse est possible (réaction réversible), $\Delta G^{\ddagger}_{r}$ représente l'énergie libre d'activation de cette réaction. Elle équivaut à la somme de $\Delta G + \Delta G^{\ddagger}_{f}$.

Dans le cas de réactions avec intermédiaires (entités réactives), il y a plusieurs états de transition.

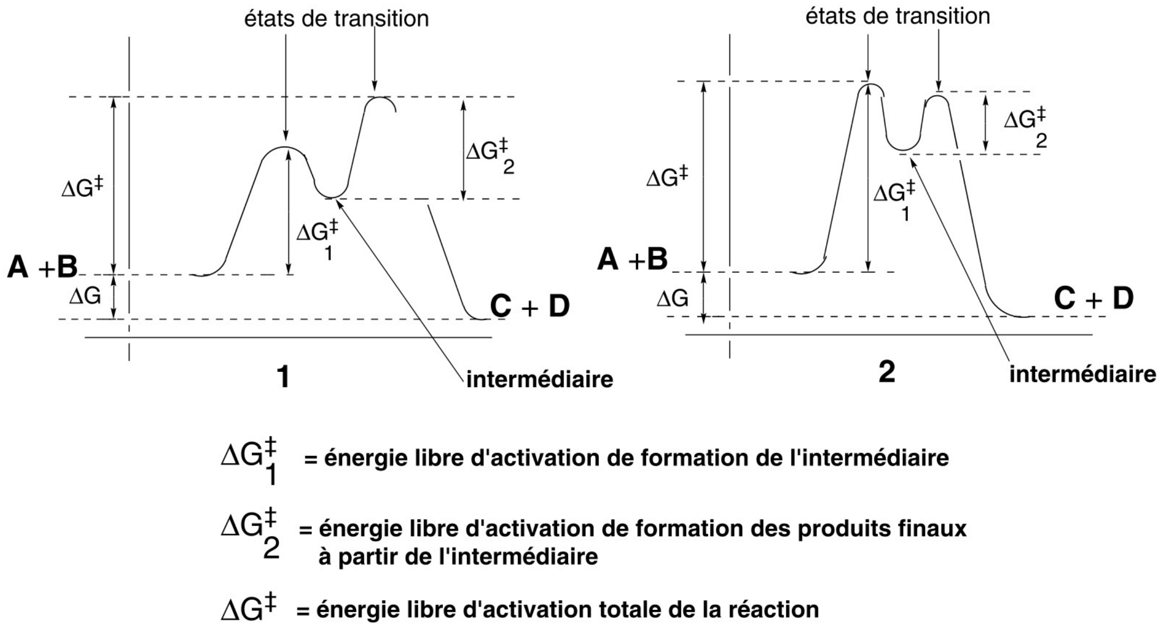


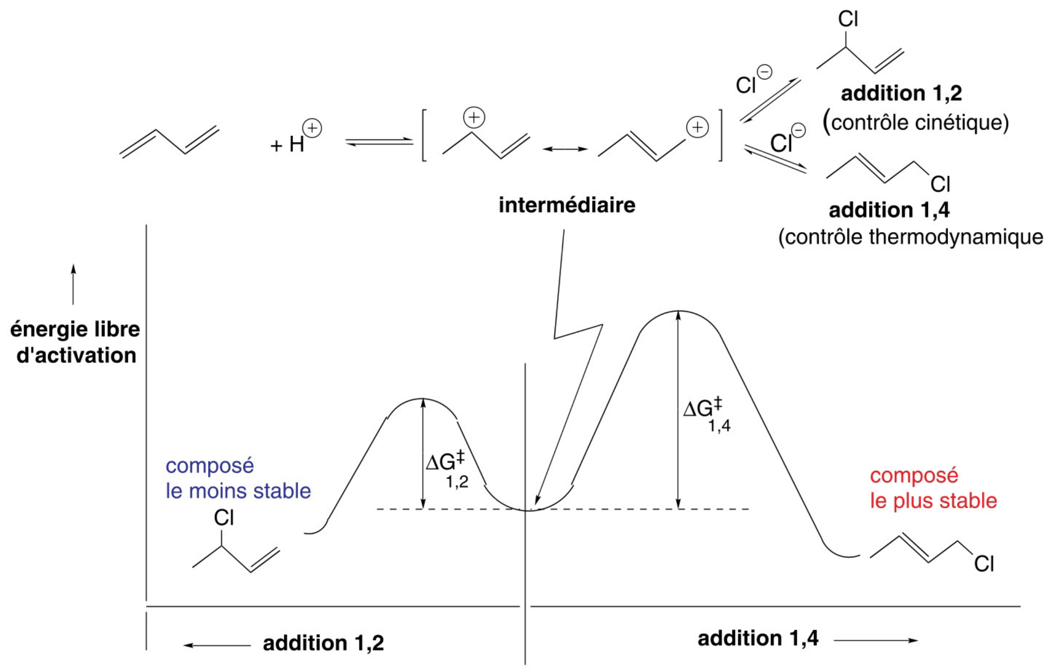
Figure 7.2

Par exemple, une réaction avec un intermédiaire correspondra aux courbes **1** ou **2** de la figure 7.2. La partie de la courbe la plus basse entre deux états de transitions correspond à la présence pendant une durée très courte de l'intermédiaire (carbocation, carbanion, ou radical).

7.2 Contrôle cinétique ou thermodynamique d'une réaction

Lorsque le chlorure d'hydrogène est ajouté au butadiène (figure 7.3), la réaction est équilibrée et il se forme un carbocation intermédiaire mésomère qui peut additionner l'ion chlorure de deux façons (figure 7.3), ce qui correspond à une addition-1,4 ou 1,2 de HCl.

Le composé qui correspond à l'addition-1,4 est le plus stable thermodynamiquement avec le ΔG_0 le plus faible, mais à température peu élevée, il se forme très lentement ($\Delta G^{\ddagger}_{1,4} > \Delta G^{\ddagger}_{1,2}$), contrairement au composé résultant de l'addition-1,2 qui est le moins stable et qui se forme très rapidement car $\Delta G^{\ddagger}_{1,2}$ est le plus faible (**contrôle cinétique**). À haute température, l'équilibre conduisant à l'addition-1,4 est très rapidement atteint et c'est le composé le plus stable qui prédomine (**contrôle thermodynamique**).



$\Delta G^{\ddagger}_{1,2} < \Delta G^{\ddagger}_{1,4}$ **vitesse de formation du composé d'addition 1,2 > vitesse de formation du composé d'addition 1,4**

Figure 7.3

Lorsqu'il y a **contrôle cinétique** d'une réaction équilibrée et susceptible de produire deux composés de stabilités différentes, le pourcentage de ces deux composés dans le mélange final ne dépend pas de la stabilité thermodynamique de chacun de ces composés mais de la rapidité à laquelle ils se forment dans les conditions expérimentales de la réaction.

Inversement, lorsqu'il y a **contrôle thermodynamique** de la réaction, le pourcentage des deux composés issus de la réaction est fonction de la stabilité thermodynamique de chaque composé. Le composé prépondérant étant le plus stable des deux susceptibles de se former. Dans certains cas, le composé le plus stable peut aussi être celui qui se forme le plus vite ; sa formation est alors à la fois sous contrôles thermodynamique et cinétique.

7.3 Catalyse et catalyseurs

7.3.1 – Généralités

Lorsqu'une réaction a <u>seulement</u> **sa vitesse augmentée** par addition d'un composé en quantité très inférieure à sa stœchiométrie, dans la plupart des cas, et qu'il est encore présent, **sans transformation, en fin de réaction,** le composé ainsi ajouté est **un catalyseur,** et il a effectué une catalyse de cette réaction.

Le rendement de la réaction est inchangé avec ou sans catalyseur.

Si la réaction est réversible, **l'équilibre n'est pas perturbé par la présence du catalyseur** et les pourcentages des différents composés présents lorsque la réaction a atteint l'équilibre sont indépendants de la catalyse.

L'activité catalytique est réversible. Un catalyseur d'hydrogénation peut aussi catalyser la déshydrogénation. Cela dépend des conditions expérimentales et de la loi d'action de masse (voir le cours de chimie générale).

La catalyse n'agit pas sur ΔG, par contre, elle permet que la réaction évolue selon une nouvelle voie dans laquelle **$\Delta G^{\ddagger}$ est plus faible** que dans la réaction sans catalyseur et *via* un ou des intermédiaire(s) spécifique(s) et plus stable(s).

La catalyse est homogène lorsque les réactants et le catalyseur sont tous présents dans une seule phase, en solution dans un solvant, comme dans la majorité des cas (par exemple, l'éthylate de sodium en solution dans l'éthanol absolu dans les alkylations de composés carbonylés *via* des carbanions).

La catalyse est hétérogène lorsque le catalyseur est, en général, un solide minéral insoluble dans les solvants organiques (par exemple, pour l'hydrogénation des alcènes, le nickel de *Raney*, le platine ou son oxyde, le ruthénium, le rhodium...), et les réactants, des gaz ou des liquides. Dans ce cas, l'activité catalytique a lieu sur la surface du catalyseur. Plus la surface est augmentée (on utilise pour cela des poudres très fines), plus l'effet catalytique est important et plus la vitesse de la réaction est augmentée. Dans certains cas, le catalyseur est déposé sur une substance chimiquement inerte pour accroître la surface catalytique (palladium sur carbone ou sur carbonate de baryum).

Il existe des poisons des catalyseurs **(inhibiteurs)**. Ce sont, par exemple, le soufre et ses dérivés, ou des dérivés du plomb comme l'oxyde de plomb, PbO. C'est le cas pour le nickel de *Raney* qui est totalement inhibé par la présence de soufre dans le milieu réactionnel car il se fixe sur les sites actifs du catalyseur empêchant ainsi l'accès au composé à réduire.

Dans certains cas, si le catalyseur est trop actif et peut conduire à un mauvais contrôle de la réaction, on l'inhibe partiellement en lui ajoutant un inhibiteur choisi spécifiquement comme dans le **palladium de *Lindlar*** (Pd déposé sur $CaCO_3$ + inhibiteur PbO), catalyseur utilisé, en particulier, pour réduire les triples liaisons sans affecter les doubles liaisons présentes dans une même molécule.

Une propriété intéressante de la catalyse hétérogène est la facilité de la récupération du catalyseur en fin de réaction, effectuée bien souvent par simple filtration et lavage (***attention*** : certains catalyseurs comme le nickel de *Raney* s'enflamment à sec au contact de l'air et doivent être conservés sous un liquide, l'eau le plus souvent ou un alcool). En raison du coût souvent élevé de ces catalyseurs, cette opération est économique.

Dans le cas d'une catalyse homogène, il est très rare, voire impossible, de récupérer le catalyseur (souvent peu coûteux comme les alcoolates alcalins, les bases comme la pyridine ou la triéthylamine, les acides minéraux ou organiques) qui est perdu lors des manipulations nécessaires à l'isolement des produits finaux.

Les catalyseurs sont très souvent spécifiques d'une réaction. Par exemple, le catalyseur de *Wilkinson,* le chlorotris (triphénylphosphine)rhodium $RhCl(Ph_3P)_3$ catalyse en phase homogène l'hydrogénation des doubles liaisons éthylèniques d'une molécule sans réduire les doubles ou triples liaisons des groupes carbonylés, des nitriles, ou des groupes nitro présents. Le pentacyanocobalt (II) agit aussi en phase homogène, et ne réduit que les doubles ou triples liaisons conjuguées et non les autres.

Un nombre très important de réactions en chimie organique est catalysé par les acides, les bases ou parfois les deux, au choix. Dans tous les cas, il y a un transfert d'un proton entre le catalyseur et un réactif. Le catalyseur intervient donc directement dans le mécanisme réactionnel.

La catalyse acide ou basique en solution peut s'effectuer selon deux voies différentes appelées **catalyse acide (ou basique) spécifique**, ou **catalyse acide (ou basique) générale**.

7.3.2 – Catalyse acide ou basique spécifique

La catalyse acide spécifique est **caractérisée par une augmentation de la vitesse de réaction en fonction de la concentration en ion SH^+** dans un milieu où S représente le solvant. Pour l'eau comme solvant, seul, le cation hydroxonium H_3O^+ catalyse la réaction et aucune autre entité acide. C'est pourquoi sa catalyse est spécifique. L'acide ou les acides ajoutés n'agissent que sur l'équilibre qui fournit SH^+.

$$S + HA \rightleftharpoons SH^{\oplus} + A^{\ominus}$$

C'est le cas de la catalyse acide des acétals (schéma 7.1) où SH^+ est représenté par H_3O^+, et qui conduit finalement à un aldéhyde et deux molécules d'alcool. Seuls, les ions H_3O^+ sont capables de catalyser cette réaction. La diminution du pH favorise la réaction.

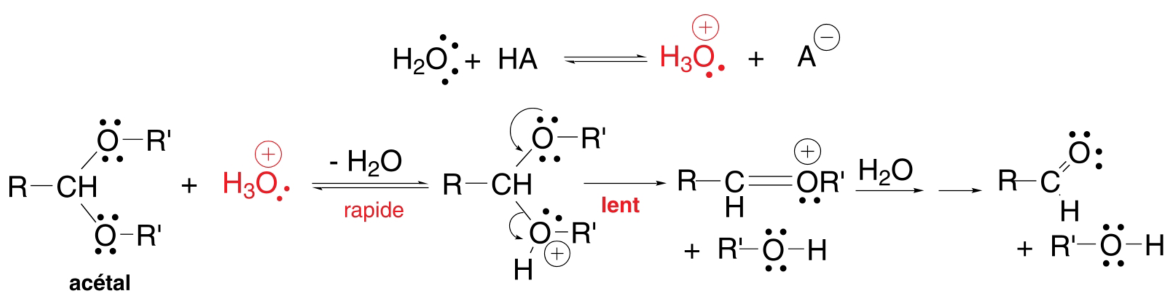


Schéma 7.1

La catalyse acide spécifique est caractéristique de réactions dans lesquelles il y a d'abord une protonation rapide et réversible du substrat avant une étape lente qui conduit aux produits de la réaction.

Dans le cas de la catalyse acide des acétals, la vitesse de la réaction est donc :

$$\mathbf{V = k[H_3O^+][RCH(OR')_2]}$$

La catalyse basique spécifique a pour caractéristique **une augmentation de la vitesse de la réaction en fonction de la concentration en ions S^-** qui résultent du retrait d'un proton du solvant utilisé SH (HO^- pour H_2O). On en déduit que l'augmentation du pH conduit à une augmentation de la vitesse de la réaction. Un exemple est la réaction de rétroaldolisation qui s'effectue en milieu basique dans l'eau (schéma 7.2). Le catalyseur spécifique est HO^-.

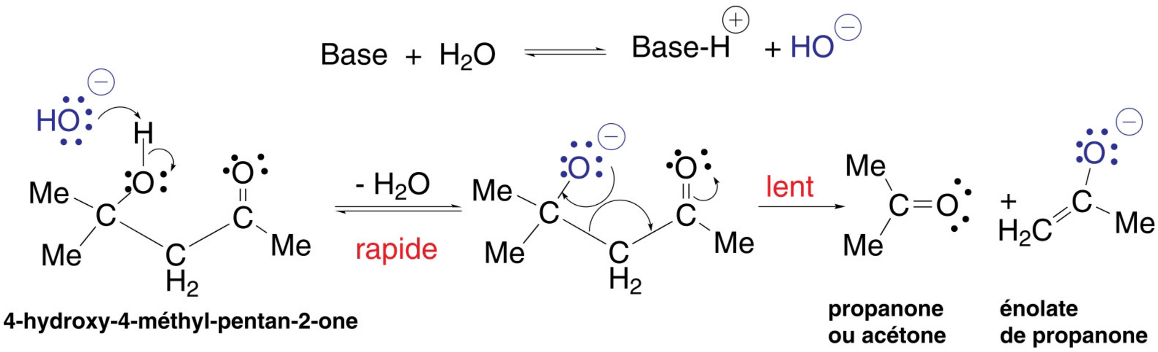
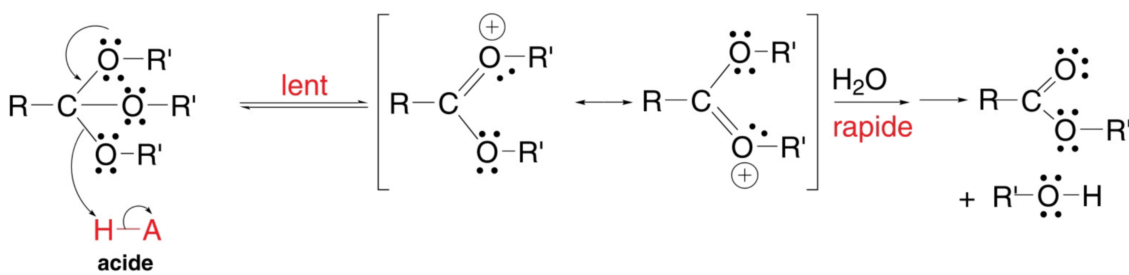


Schéma 7.2

La vitesse de cette réaction est **v** = **k[HO⁻][Me$_2$C(OH)CH$_2$COMe]**

7.3.3 – Catalyse acide ou basique générale

La catalyse acide générale est caractérisée par une augmentation de la vitesse de la réaction en fonction de **la concentration en ions *S*H$^+$, mais aussi des concentrations d'autres acides AH, A'H**… présents dans le milieu. C'est l'acide le plus fort qui est le meilleur catalyseur.

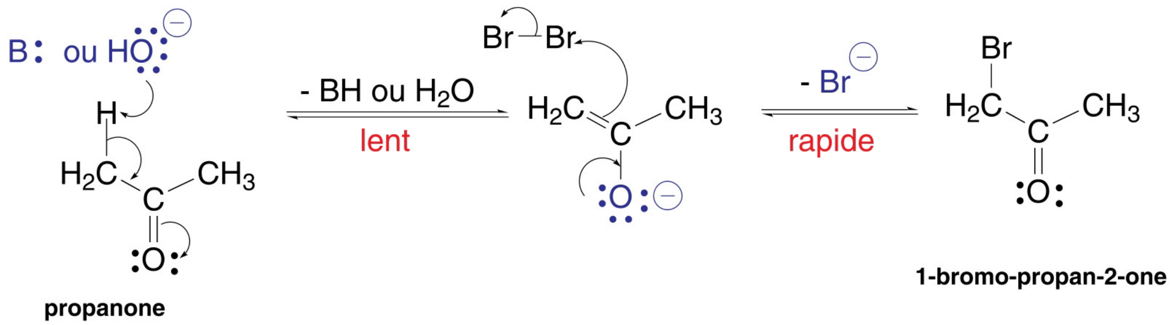


$$\text{vitesse} = k_{H_3O^+}\left[H_3O^+\right]\left[RC(OEt)_3\right] + k_{AH}\left[AH\right]\left[RC(OEt)_3\right] + \ldots$$

Schéma 7.3

Dans cette catalyse, une protonation lente du substrat est suivie d'une étape rapide (schéma 7.3).

Dans **la catalyse basique générale**, **la concentration en ions *S*⁻ issus du solvant *S*H (HO⁻ pour H_2O) n'est pas le seul catalyseur actif.** D'autres bases présentes B, B'… ont un rôle aussi sur la vitesse de réaction. La déprotonation du substrat par HO⁻ ou une base B du milieu est une réaction lente qui détermine la vitesse globale de la réaction. Elle est suivie d'étapes rapides. C'est le cas de la bromation de la propanone en milieu basique et en présence d'ions acétates CH_3COO^- (schéma 7.4).



$B = CH_3COO^{\ominus}$

$$V = k_{HO^{\ominus}} [HO^{\ominus}] [MeCOMe] + k_{CH_3COO^{\ominus}} [CH_3COO^{\ominus}] [MeCOMe]$$

Schéma 7.4

Des techniques particulières permettent d'augmenter la vitesse des réactions : il s'agit, d'une part, de **la catalyse par transfert de phase,** et d'autre part, de l'action des **ultrasons**.

7.3.4 – Catalyse par transfert de phase

Pour qu'une réaction s'effectue au mieux, il est important que les molécules de réactifs entrent en collision, mais dans certains cas, cela devient difficile. En effet, si l'un des réactifs est insoluble dans l'eau ou les autres solvants polaires et que l'autre n'est au contraire soluble que dans l'eau, très peu dans un autre solvant, et insoluble dans l'autre réactif si celui-ci est un liquide, la réaction ne pourra à la rigueur s'effectuer que dans un solvant unique, mais dans lequel les concentrations des réactifs seront très faibles, ce qui aura pour conséquence, une vitesse excessivement lente de la réaction.

Pour résoudre ce problème, on peut imaginer l'emploi de deux solvants non miscibles (comme l'huile et l'eau) contenant chacun un des deux réactifs, avec agitation très puissante du mélange biphasique (par exemple : eau-toluène) pour qu'à l'interface il y ait collision des molécules des deux réactifs. L'expérience montre que dans la majorité des cas, cette technique donne de très mauvais résultats.

Depuis quelques décennies, une technique catalytique est utilisée : c'est la **catalyse par transfert de phase (CTP)**. Elle consiste à solubiliser un des réactifs dans l'eau et l'autre dans un solvant organique non miscible (par exemple, eau et toluène) et d'y ajouter un catalyseur dont le rôle sera de permettre le passage du réactif contenu dans la phase aqueuse vers la phase organique afin que la réaction ait lieu. Ce sont des **agents de transfert de phase**. Il existe deux grandes classes de ce type de catalyseurs. Dans la première, on trouve les sels d'ammonium quaternaires et les sels de phosphonium, et dans l'autre, les éthers-couronnes.

Dans le cas de la réaction de substitution $RX + CN^- \rightarrow R\text{-}CN + X^-$, RX est soluble dans les solvants organiques mais pas dans l'eau, et inversement pour KCN. Dans l'eau, KCN est ionisé en ions CN^- et K^+ qui sont solvatés par l'eau (entourés, comme dans une gangue, de molécules d'eau). Cette solvatation n'est pas possible dans une phase organique. L'anion CN^- ne peut pas passer dans l'autre phase sans K^+, en raison de la

neutralité électrique des phases. C'est là qu'interviennent les agents de transfert de phase. Les sels d'ammonium quaternaires $N(R')_4^+$, X^- ou de phosphonium $P(R')_4^+$, X^- possèdant des groupes alkyles assez volumineux comme *n*-butyles (lipophiles, voir la note en bas de page) sont peu solvatés dans l'eau où ils sont très peu solubles, et par contre, très solubles dans le solvant organique, qui contient RX. Certains de ces sels sont si peu solubles dans l'eau que leur catalyse a lieu à l'interface (entre les deux phases liquides).

Lorsque KCN est solubilisé dans l'eau, et RX est solubilisé dans un solvant organique, les deux phases sont mises en contact et le catalyseur est ajouté. Trois équilibres **A**, **B**, et **C** sont alors établis, comme indiqués ci-après (schéma 7.5), et qui sont liés à la réaction de substitution qui s'effectue dans la phase organique.

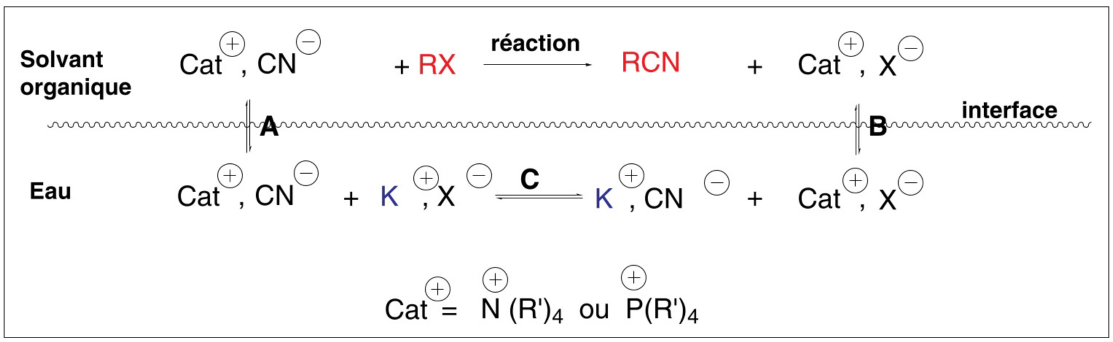


Schéma 7.5

Le catalyseur désigné par Cat^+ réagit réversiblement dans l'eau avec une molécule de KCN ionisée en formant Cat^+, CN^-. Les propriétés lipophiles (voir la note ci-après) du catalyseur lui permettent de passer alors l'interface pour aller dans la phase organique ce qui permet à la réaction de s'accomplir avec formation du nitrile RCN et d'un nouveau système Cat^+X^-, lequel peut de nouveau passer l'interface et se retrouver dans l'eau. En présence de KCN, en forte concentration par rapport à Cat^+X^-, l'équilibre est déplacé vers la formation de Cat^+, CN^-, lequel peut renouveler le cycle jusqu'à disparition des réactifs. La vitesse de ce cycle est donnée par la réaction qui consomme les réactifs car les équilibres sont atteints très rapidement.

Un autre exemple d'utilisation de cette catalyse est celui de l'oxydation d'oléfines ou d'alcools uniquement solubles dans les solvants organiques, par le permanganate de potassium (soluble uniquement dans l'eau), en présence de bromure de tétrabutylammonium, $(n\text{-Bu})_4N^+$, Br^- (schéma 7.6).

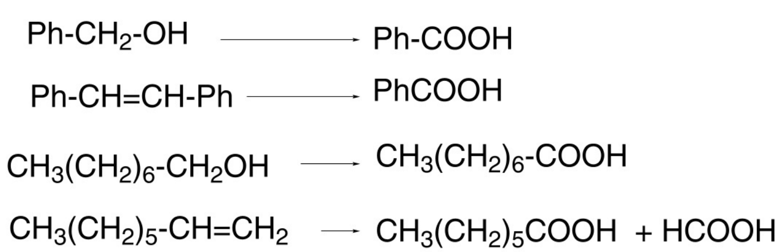


Schéma 7.6

Note : bien que le terme **lipophile** soit plutôt spécifique de la biologie (composé qui se dissout dans les lipides, les graisses), son emploi peut être étendu en chimie pour désigner des molécules plus solubles dans les solvants peu ou non polaires que dans l'eau. Plus les chaînes carbonées sont importantes en nombre de carbones dans les molécules, plus la molécule devient soluble dans les solvants non polaires et par conséquent de moins en moins dans l'eau. C'est le cas des alcools qui portent un groupe OH **hydrophile**, c'est-à-dire qui favorise la solubilisation dans l'eau (inverse de lipophile) par la création de liaisons hydrogènes avec l'eau. Pour les alcools à faibles nombres de carbones, le caractère hydrophile est important et le caractère lipophile, faible, ils donc facilement solubilisés dans l'eau, c'est le cas du méthanol, de l'éthanol, et du propanol. Lorsque le nombre de carbones croît, le caractère lipophile l'emporte sur le caractère hydrophile et les alcools deviennent de moins en moins solubles dans l'eau, c'est la cas du butanol, pentanol, etc.

Dans le cas du bromure de tétrabutylammonium, à l'interphase eau-solvant non polaire, les groupes butyles sont lipophiles et se maintiennent plus facilement du côté du solvant non polaire tandis que la « **tête hydrophile** » azote quaternaire et ion bromure, au contraire passe dans la phase aqueuse.

Le caractère lipophile des molécules est très important pour la recherche de médicaments, car il permet de connaître leur capacité à traverser les zones lipidiques de l'organisme et donc d'atteindre un organe donné. Il est déterminé quantitativement (coefficient de partage eau-octanol) à partir du rapport des concentrations de ce composé déterminées dans chaque phase du mélange eau-octanol en volumes égaux, après solubilisation complète de l'échantillon traité, et une longue agitation du mélange, afin d'atteindre l'équilibre.

Dans ces réactions, si on utilise le mélange de solvants non miscibles ou biphasique chlorure de méthylène /eau, CH_2Cl_2 / H_2O, l'addition de permanganate conduit à une solution violette de la phase aqueuse tandis que la phase organique contenant RX reste incolore ce qui démontre l'insolubilité de l'oxydant dans la phase organique. L'addition de l'agent de transfert de phase en très faible quantité a pour conséquence visible la coloration violette de la phase organique ce qui correspond à la formation de $(n\text{-Bu})_4N^+$, MnO_4^-, composé qui démarre la réaction de substitution.

Les solvants organiques classiques pour cette technique sont le chlorure de méthylène, le chloroforme, le benzène (très rarement en raison de sa toxicité), ou le toluène.

Cette technique de catalyse (CTP liquide-liquide) peut être utilisée pour soustraire un proton d'un substrat en solution dans un solvant organique par action de la soude dans l'eau. Dans ce cas, c'est l'ion hydroxyle HO^- qui est transporté dans la phase organique par le catalyseur. Par exemple, un aldéhyde en solution dans le benzène est déprotoné par la soude dans l'eau en présence de $(n\text{-Bu})_4N^+$, I^- (schéma 7.7). Par réaction avec un halogènure d'alkyle, l'aldéhyde est substitué.

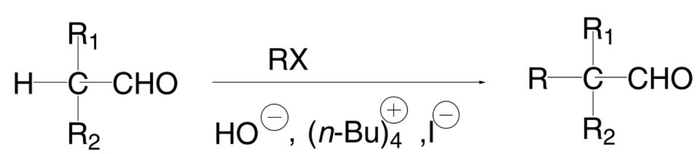


Schéma 7.7

Une autre technique est la CTP-solide-liquide. Dans ce cas, si on reprend l'exemple de l'oxydation d'un composé organique par le permanganate de potassium, on ajoute simplement ce dernier, solide, dans le chlorure de méthylène contenant le composé à

oxyder : aucune coloration du solvant n'apparaît et aucune réaction n'a lieu. Par contre, si on ajoute une petite quantité de l'agent de transfert de phase, la coloration violette apparaît et la réaction d'oxydation débute. Les équilibres indiqués pour la CTP-liquide-liquide ont toujours lieu mais se font à l'interface du solide ($KMnO_4$) lequel adsorbe les molécules de composé à oxyder à sa surface. Les solvants utilisés sont l'acétonitrile, le chlorure de méthylène ou le toluène. Cette technique évite l'emploi de l'eau et empêche la solvatation des anions, effet qui diminue leur activité chimique. Par ailleurs, des réactions secondaires comme les hydrolyses des produits finaux ne sont plus possibles.

Les **éthers-couronnes**, solubles dans les solvants organiques, agissent de manières différentes. Ce sont des molécules organiques, poly-éthers cycliques, assez volumineuses et qui ont la propriété de retenir dans leur cavité, par coordination, un cation métallique spécifique en fonction de leur taille. Si KCN n'est pas soluble dans un solvant organique, par contre, le sel constitué du « K^+ -éther-couronne », CN^-, est soluble, ce qui permet les réactions. Il n'y a plus besoin de deux solvants. Le sel est d'abord mis en contact avec l'éther-couronne ce qui forme un complexe, puis il est directement mis en réaction dans un solvant organique (le benzène par exemple). L'anion cyanure peut être remplacé par I^-, Br^-, F^-, CH_3COO^-, MnO_4^- , entre autres. Tous ces anions dont le cation est **crypté** forment **des paires d'ions** dans lesquels l'anion est beaucoup plus libre que dans les sels ordinaires (KCN, par exemple) ce qui favorise ses réactions et les rend plus faciles que dans les conditions classiques à l'exception des réactions effectuées dans des solvants aprotiques dipolaires. L'éther-couronne le plus utilisé est le dicyclohexano-18-crown-6 (figure 7.4).

Les atomes d'oxygène jouent le rôle de bases de *Lewis* (voir le paragraphe suivant) vis-à-vis des cations métalliques. Lorsque le cryptate n'est plus constitué d'un seul cycle mais de plusieurs, comme le cryptofix[â], le catalyseur est appelé **cryptand** (parfois écrit avec un t à la place du d). Le complexe est alors appelé **cryptate**.

Ethers-couronnes et cryptands sont des **transporteurs de cations** appartenant au groupe de composés appelés **ionophores**.

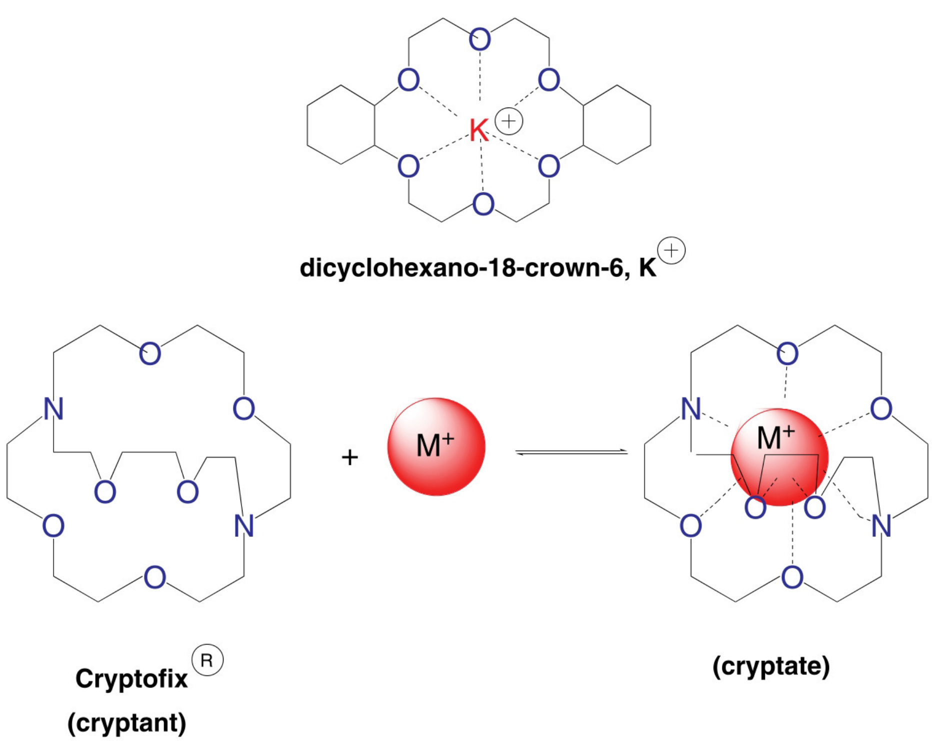
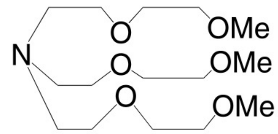


Figure 7.4

Certains composés qui n'appartiennent pas à la famille des cryptands agissent pourtant de la même manière. Il s'agit par exemple du TDA-1 ou *tris*(3,6-dioxaheptyl)amine, composé acyclique (figure 7.5).



***tris*(3,6-dioxaheptyl)amine**

Figure 7.5

Il existe des catalyseurs minéraux qui ont des activités comparables, comme l'alumine, Al_2O_3, le silica-gel (utilisés aussi et d'abord en chromatographie), certaines résines proches du polystyrène qui sont, par contre, insolubles dans l'eau et les solvants organiques. C'est alors une catalyse triphasique qui a des avantages sur le plan expérimental, car la réaction terminée, le catalyseur peut être facilement extrait du milieu réactionnel pour une nouvelle opération.

7.3.5 – Les ultrasons

Une autre technique qui permet d'augmenter la vitesse des réactions (surtout radicalaires) est l'utilisation des **ultrasons** de fréquences supérieures ou égales à 20 KHz. Cela a pour effet de créer des microbulles (cavitation) qui en disparaissant produisent des ondes de choc à forte énergie et qui ont pour effet d'augmenter la température et la pression dans des microespaces, ce qui augmente la vitesse de la réaction. Les rendements sont souvent meilleurs et les réactions secondaires réduites car la température et la pression de la réaction « normale » sont diminuées.

Un autre intérêt de ces ultrasons se trouve dans leur capacité à rendre propre voire dépolie la surface des métaux, qu'ils soient réactifs ou catalyseurs, ce qui crée des sites actifs et facilite les contacts chimiques avec les réactifs.

7.4 La théorie de *Lewis* des acides et des bases

Cette théorie a généralisé la notion d'acides et de bases développée par ***Brønsted*** (1923). On peut rappeler que dans cette dernière, les acides sont des composés susceptibles de libérer un proton, et les bases, les composés susceptibles de les capter. Dans la **théorie de *Lewis*,** un acide est un composé qui présente une orbitale vacante, et la base, un composé qui possède une paire d'électrons libres ou faisant partie d'une orbitale π.

Dans la **théorie de *Lewis*** (1938), l'acide organique n'est plus l'ensemble RCOOH mais seulement le proton H^+ dans la mesure où il présente une orbitale vide ou vacante. Par ailleurs, des composés aussi divers que des sels de divers métaux comme l'aluminium, le fer(III), le zinc(II) ou le mercure Hg(II), des halogénures de bore comme BF_3, l'anhydride sulfurique SO_3 ou des ions métalliques comme Ag^+ qui n'étaient pas considérés comme des acides par *Brønsted* sont des acides au sens de *Lewis* dans la mesure où ils ont tous une orbitale vacante. On peut citer les acides de *Lewis* suivants, de structures MX_n, où X représente un ion inorganique, le plus souvent un halogène, et qui sont rangés par acidité décroissante :

□BX_3 > □AlX_3 > □FeX_3> □GaX_3 > □SbX_5 > □ $SnCl_4$ > □ AsX_5 > □ ZnX_2 > □ HgX_2

□ **= orbitale vacante**

On peut donc considérer que toute réaction dans laquelle un composé **A** ayant une orbitale vacante, mis en présence d'un composé **B** possèdant un doublet d'électrons libres (alcools, éthers, amines, thiols, thioéthers...), avec création d'une liaison **A-B** est **une réaction acido-basique au sens de *Lewis*** (schéma 7.8).

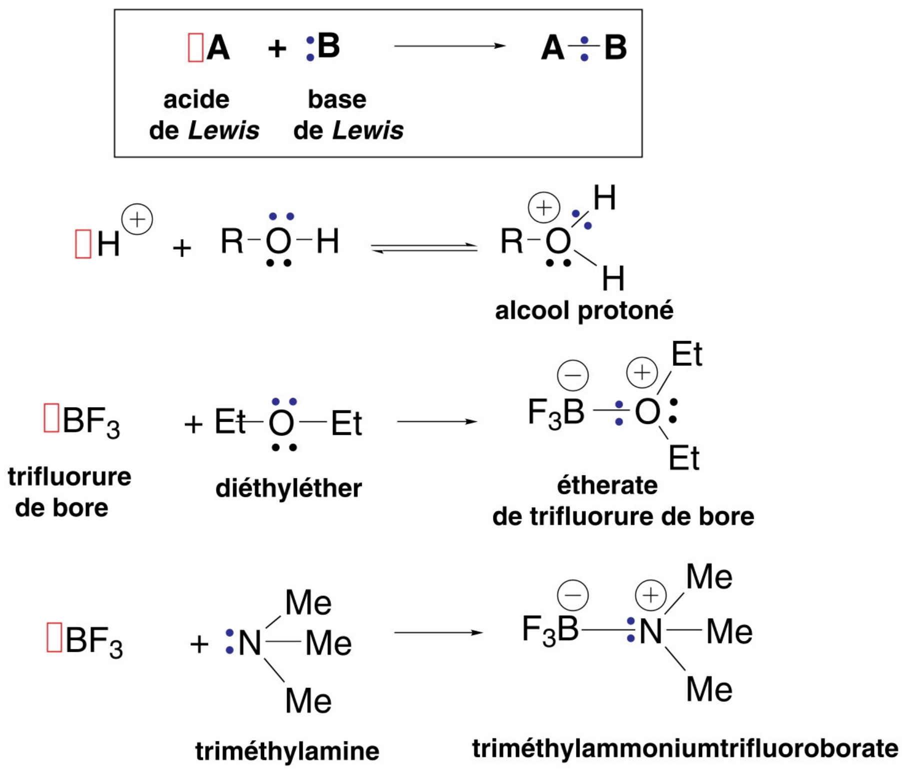


Schéma 7.8

Chapitre 8

Les réactions de substitution

Sommaire :

8.1 Substitutions nucléophiles aliphatiques

8.1.1 – Généralités

Dans les réactions de substitutions nucléophiles aliphatiques, un réactif nucléophile ayant au moins un doublet d'électrons libre, neutre, Nu, ou portant une charge négative, Nu^-, attaque un carbone lié à un groupe partant ou sortant (nucléofuge) **Y** exerçant un effet -*I* ou/et mésomère -*M* sur ce carbone. Le doublet d'électrons du réactif nucléophile crée la liaison avec le carbone tandis que **le groupe partant** (**sortant** ou **nucléofuge**) entraîne avec lui le doublet qui le liait au carbone (schéma 8.1).



Schéma 8.1

Quatre cas peuvent être envisagés.

Dans le premier cas (schéma 8.2), **le nucléophile chargé négativement, par exemple, un anion minéral ou un carbanion, attaque un carbone lié à un groupe nucléofuge Y**. L'anion (ou le carbanion) est alkylé par le groupe R, tandis que le groupe nucléofuge devient un anion $\mathbf{Y^-}$.

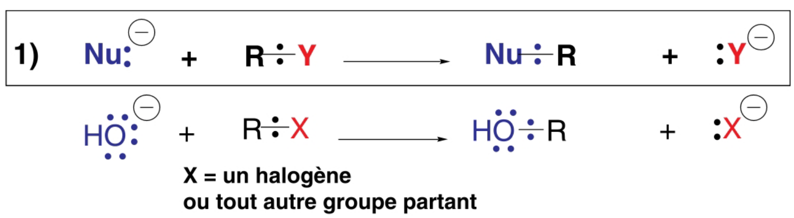


Schéma 8.2

Dans le second cas (schéma 8.3), **une base de *Lewis*, comme une amine tertiaire, attaque encore une molécule R-Y, non chargée**, il se forme deux ions, celui qui correspond à l'alkylation du nucléophile, chargé positivement, et celui qui est formé à partir du groupe nucléofuge, chargé négativement.

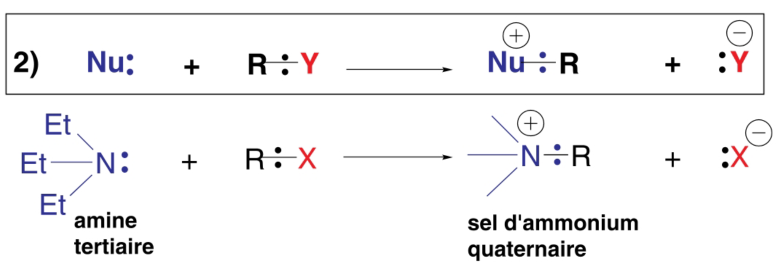


Schéma 8.3

Dans le troisième cas (schéma 8.4), **un nucléophile chargé attaque un carbone lié à un nucléofuge chargé positivement**, la réaction est ainsi facilitée et fournit deux molécules neutres.

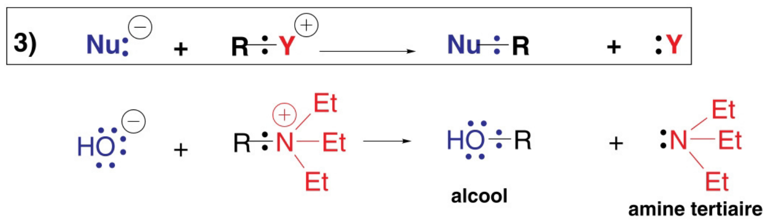


Schéma 8.4

Enfin, le quatrième cas (schéma 8.5), plus rare, consiste en **l'attaque d'un nucléophile non chargé sur un carbone lié à un nucléofuge Y chargé positivement**. Le nucléophile est alors alkylé fournissant un composé chargé positivement tandis que le nucléofuge est libéré sous forme neutre.

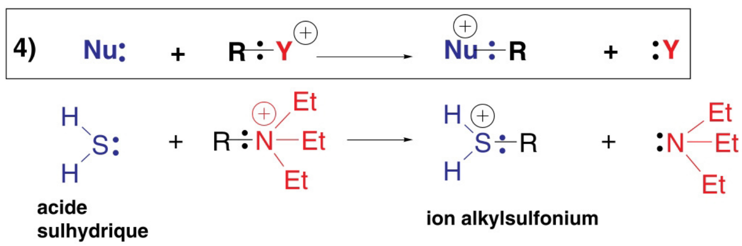


Schéma 8.5

8.1.1a – Les groupes partants ou sortants

Les meilleurs groupes partants ou sortants **Y** dans les deux premiers cas (schémas 8.2 et 8.3) sont issus d'acides forts et sont libérés comme anions Y^-. On peut citer les anions halogénures avec l'ordre suivant $I^- > Br^- > Cl^- >> F^-$. Le groupe OH étant un très mauvais groupe partant, il est converti par action d'un chlorure d'acide sulfonique correspondant en un ester sulfonique, comme un tosylate, un brosylate, un nosylate ou un mésylate, lesquels sont de meilleurs groupes partants que les halogénures (figure 8.1).

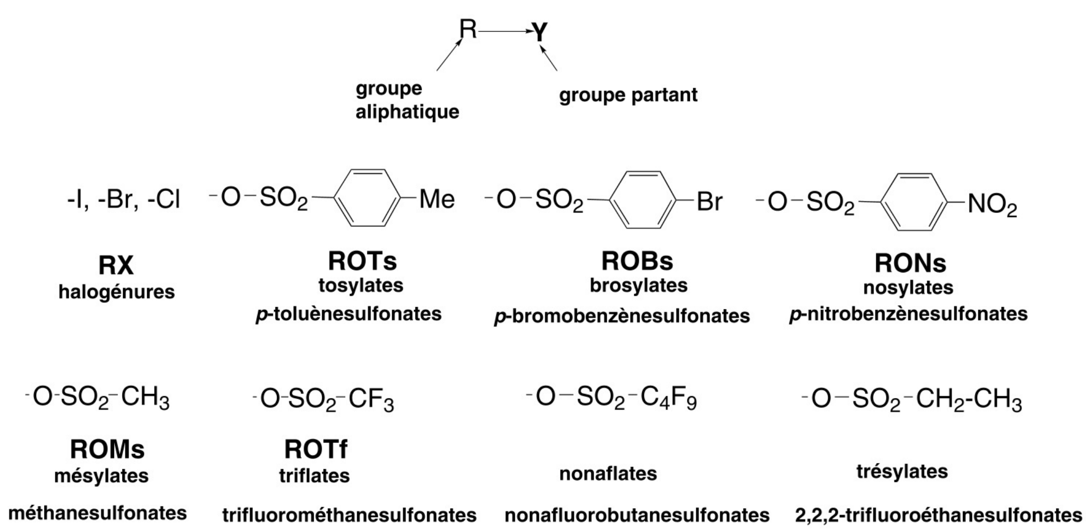


Figure 8.1

D'autres groupes partants sont encore plus forts, il s'agit des triflates, des nonaflates, ou des trésylates qui sont 100 fois plus réactifs sous l'effet d'un nucléophile que les tosylates.

Si le groupe OH n'est pas un bon groupe partant, le groupe NH_2 ne l'est pas non plus, c'est pourquoi on le convertit, par exemple, soit en **ditosylate**, soit en **un sel de 2,4,6-triphénylpyridinium**, à partir d'un sel de 2,4,6-triphénylpyrylium, ce qui active efficacement sa réactivité vis-à-vis des réactifs nucléophiles (schéma 8.6). Enfin, l'amine peut être traitée par l'acide nitreux ce qui la convertit en sel de diazonium, le groupe partant est alors **-N=N** $^+$.

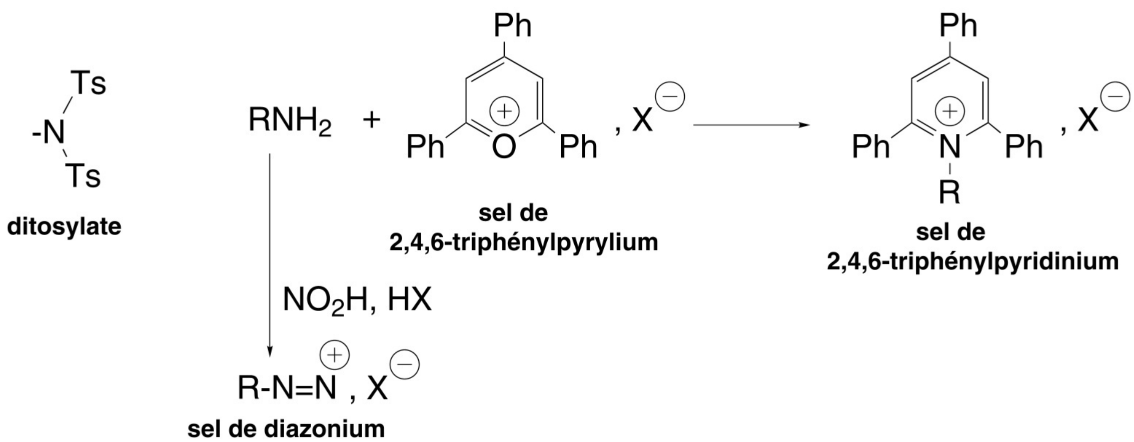


Schéma 8.6

On peut y ajouter le groupe **OCOR'** des esters R-**OCOR'** ou les sels d'amines quaternaires R-**N**$^+$**(R')(R'')(R'')**.

S'il s'agit d'une substitution sur un groupe carbonylé, **Y** est alors **un halogène** et le plus souvent un chlore, (RCO-**Cl**, chlorure d'acide), ou **OCOR'**, (RCO-**OCO-R'**, anhydride d'acide simple R = R', ou mixte, R ≠ R'), ou **OH**, (RCO-**OH**, acide), ou **OR'**, (RCO-**OR'**, esters avec R' aryle ou alkyle), ou enfin $\mathbf{NH_2}$ (RCO-$\mathbf{NH_2}$, amide).

8.1.1b – Les réactifs nucléophiles

Les réactifs nucléophiles ont déjà été définis (§ 6.5). Des compléments importants sont donnés ci-après.

Leur réactivité est fonction des règles suivantes.

Les nucléophiles chargés sont plus actifs que leurs acides conjugués, dans la mesure où ces derniers sont aussi des nucléophiles. Ainsi, l'ion hydroxyde HO^- est un meilleur nucléophile que l'eau, et l'ion amidure NH_2^-, meilleur nucléophile que l'ammoniac NH_3.

Pour des réactifs nucléophiles dont l'atome actif appartient à la seconde période du tableau de *Mendéleiev*, on peut donner l'ordre d'activité suivant :

$$NH_2^- > RO^- > HO^- > R_2NH > ArO^- > NH_3 > \text{pyridine} > F^- > H_2O > ClO_4^-$$
$$\text{et } R_3C^- > R_2N^- > RO^- > F^-$$

Les nucléophiles oxygénés sont moins puissants que leurs analogues soufrés ($RS^- > RO^-$).

A l'intérieur d'une série homogène de nucléophiles, par exemple, des alkoxydes, RO^-, on montre qu'il existe une relation linéaire entre les pK_a (basicité) et les vitesses des réactions (nucléophilie). La nucléophilie augmente parallèlement à la basicité. Toutefois, ce rapport entre nucléophilie et basicité peut être inversé par des effets stériques : des nucléophiles fortement basiques comme les *t*-butylates alcalins qui présentent un certain

encombrement stérique ont une nucléophilie plus faible que des nucléophiles moins basiques comme les éthylates alcalins, mais moins encombrés. Ainsi, pour une série homogène, on peut écrire pour la nucléophilie : $R_{primaire}O^- > R_{secondaire}O^- > R_{tertiaire}O^-$. Il en est de même des alcools correspondants. La même observation est faite avec les amidures : $(Et)_2NLi > (iso\text{Pr})_2NLi$, et les amines : $(Et)_2N(Et) > (iso\text{Pr})_2N(Et)$.

Lorsqu'on étudie les composés nucléophiles d'une même colonne du tableau périodique en la descendant, leur caractère nucléophile augmente tandis que leur caractère basique diminue. Cela est particulièrement démontré avec la série $I^- > Br^- > Cl^- > F^-$.

A un acide fort, correspond une base conjuguée faible. L'acide iodhydrique, IH, est un acide fort, l'anion I^- est donc une base faible, mais c'est un nucléophile fort. L'ion CH_3S^- est un meilleur nucléophile que l'ion CH_3O^-, pour les mêmes raisons.

Si l'on compare les ions I^- et Cl^-, leurs volumes atomiques sont très différents : I^- est plus gros que Cl^-. La charge négative de Cl^- est donc plus « concentrée » que sur I^-. Dans un solvant polaire, les interactions entre Cl^- et ce solvant seront plus fortes qu'avec I^-. On peut en déduire que l'interaction entre Cl^- et le solvant sera une gêne pour l'attaque du substrat, bien supérieure à celle de I^-, ce qui explique la différence de réactivité entre ces deux nucléophiles.

La nucléophilie d'un composé chargé ou non est augmentée par la présence en α du centre nucléophile d'hétéroatomes comme N, O ou S qui possèdent des doublets d'électrons libres : par exemple, l'hydrazine NH_2-NH_2 est plus nucléophile que l'ammoniac, NH_3, l'ion H-O-O^- est un meilleur nucléophile que l'ion HO^-.

Le caractère protique ou aprotique du solvant polaire (solvants § 6.3) est important pour des nucléophiles de faibles volumes. En effet, les solvants protiques ont la propriété de créer des liaisons hydrogènes avec les nucléophiles de petites tailles, ce qui n'est pas le cas des solvants aprotiques : la réactivité de ces nucléophiles est donc plus grande dans un solvant aprotique. Dans le diméthylformamide (DMF), solvant polaire aprotique, les vitesses des réactions pour trois nucléophiles halogénés sont les suivantes $Cl^- > Br^- > I^-$.

Plus le degré de liberté d'un nucléophile chargé est élevé, plus sa vitesse de réaction est grande. Si, seul, l'ion métallique qui accompagne un carbanion est solvaté par l'emploi de composés spécifiques, comme le 1,2-diméthoxyéthane pour le cation Na^+, le carbanion a un degré de liberté important et réagit beaucoup plus vite. Par ailleurs, il a été montré que pour une réaction donnée (synthèse malonique), la vitesse de la réaction décroit en fonction de la nature du cation métallique, dans l'ordre suivant : $K^+ > Na^+ > Li^+$.

Pour les nucléophiles non chargés, le caractère nucléophile augmente en même temps que la nature de l'atome « actif » se situe plus bas dans les colonnes du tableau de *Mendéléiev*. Ces nucléophiles sont moins solvatés que les nucléophiles chargés et moins sensibles aux changements de solvants.

Certains nucléophiles sont dits **ambidents** dans la mesure où ils résonnent entre plusieurs formes limites pouvant conduire par une réaction de substitution à plusieurs isomères. Si seul l'un d'entre eux est réellement produit, on dit que la réaction est **régiosélective** dans la mesure où la réaction s'effectue sur un site précis de la molécule parmi d'autres possibles (voir note ci-dessous). Quelques exemples de ces réactifs nucléophiles ambidents sont donnés dans le schéma 8.7.

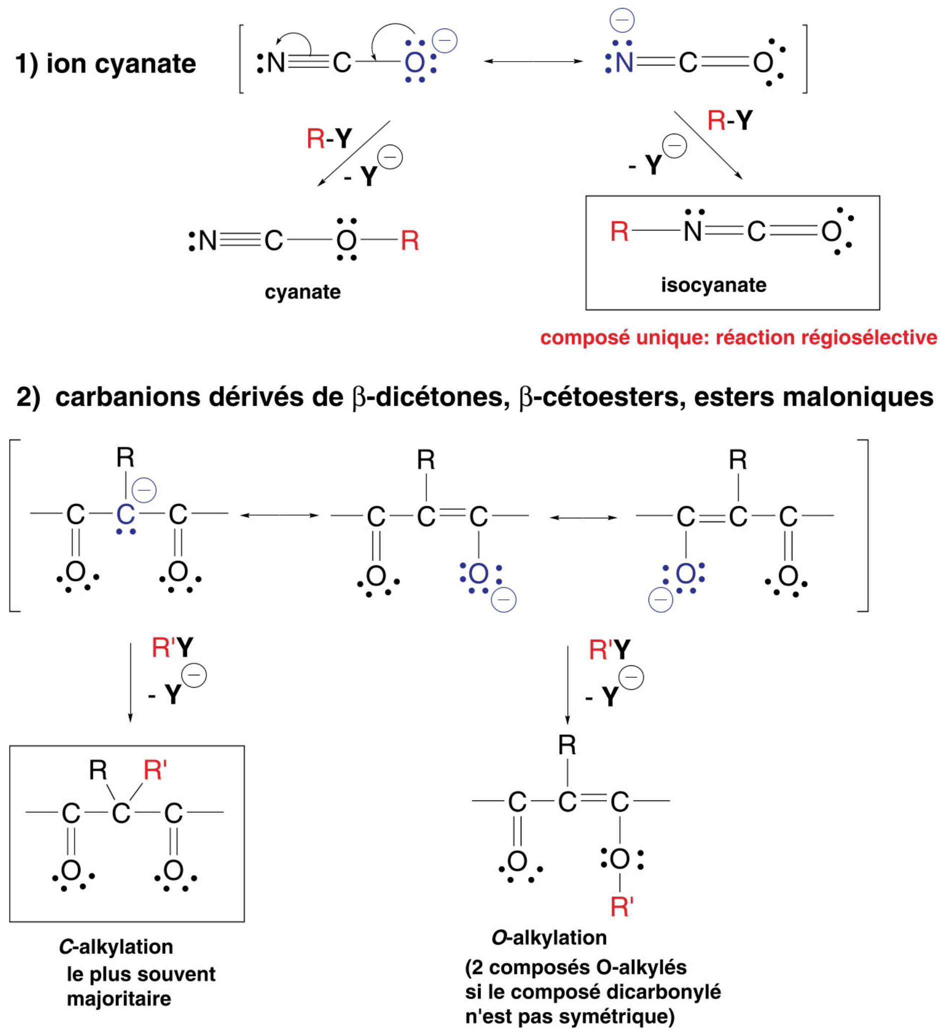


Schéma 8.7

Lorsque le composé β-dicarbonylé peut être déprotoné sur deux sites acides, un dicarbanion peut se former et permettre deux types de *C*-alkylations qui s'ajoutent aux *O*-alkylations potentielles indiquées ci-dessus.

Dans le cas de l'acétylacétate d'éthyle, CH_3COCH_2COOEt, l'addition d'une quantité stœchiométrique de base conduit à la déprotonation du CH_2 le plus acide situé entre les deux groupes carbonyles et l'addition de R**Y** conduit à une unique alkylation (schéma 8.8). Si deux équivalents de bases sont ajoutés, la déprotonation a lieu à la fois sur CH_2 et sur CH_3 : un dicarbanion est produit. Le carbanion issu de CH_3 est plus basique que celui issu de CH_2 (rappel : à un acide fort correspond une base conjuguée faible, et inversement), c'est donc lui qui réagira d'abord avec une molécule de R**Y**. Le carbanion qui en résulte peut être de nouveau alkylé par R**Y** ou bien protoné par addition d'un acide faible. Ces résultats montrent que l'on peut orienter la *C*-alkylation sur ce type de composé en fonction du nombre d'équivalents de base et de moles de R**Y** utilisés.

Note : le terme **régiosélectivité** s'applique d'une manière générale à une réaction pouvant conduire à plusieurs isomères de position (ou structuraux) mais qui, en fait, privilégie partiellement ou totalement la formation d'un seul de ces isomères. Ce terme est synonyme de **régiospécificité**.

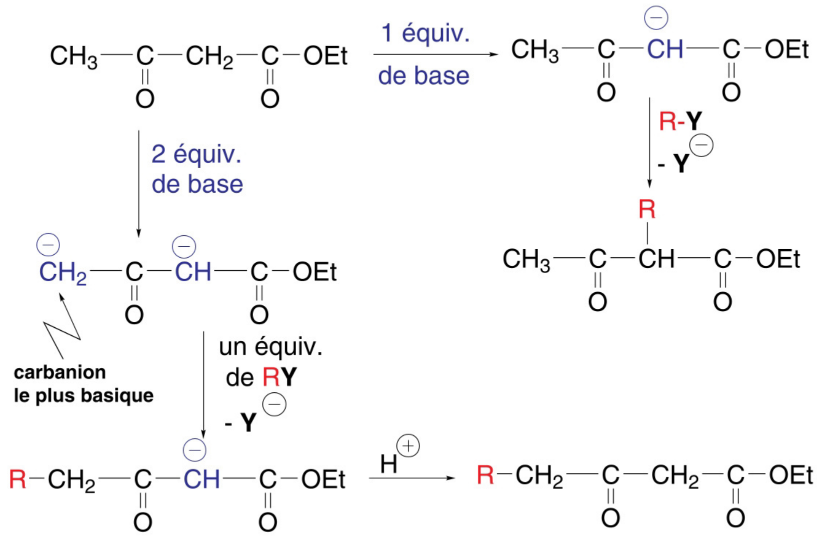
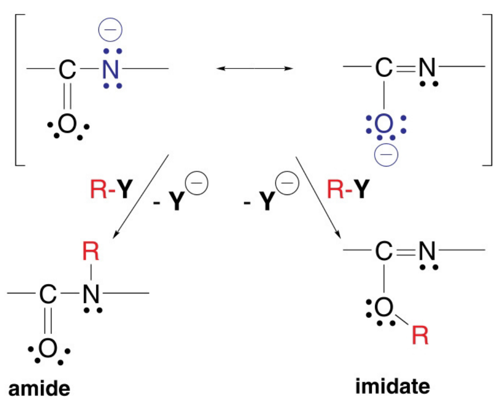


Schéma 8.8

3) Sels d'amides

Les amides primaires et secondaires sont en équilibre avec leurs formes tautomères imino-alcools. En milieu basique, il existe un équilibre entre les sels correspondants à ces deux formes en équilibre. La réaction de substitution nucléophile peut donc conduire à deux composés différents : un amide substitué ou un imidate (schéma 8.9).



Les % de *O*- et *N*-alkylations dépendent du cation métallique et de la polarité du solvant : avec Na^+ et K^+ en milieu polaire la *N*-alkylation est favorisée, c'est l'inverse avec Ag^+ et un milieu non polaire.

Schéma 8.9

On peut ajouter à ces trois exemples, les ions phénates, Ph-O$^-$, qui peuvent être alkylés sur l'oxygène ou sur les carbones du cycle, et aussi, l'ion nitrite, O=N-O$^-$, qui peut donner lieu à une *O*-alkylation avec formation d'un ester (nitrite), R-O$^-$N=O, ou à une *N*-alkylation en donnant un dérivé nitré, R-NO_2, et, de même, l'ion cyanure, CN$^-$, qui peut fournir un nitrile, RCN, ou un isocyanure, RNC. Comme dans le cas des amides évoqué ci-dessus, la nature du cation métallique et celle du solvant influent sur l'orientation de la réaction. Ainsi, l'attaque d'un halogénure d'alkyle par le cyanure de sodium dans un solvant polaire génère un nitrile, l'utilisation de cyanure d'argent dans un solvant peu polaire, voire non polaire, conduit à un isocyanure.

8.1.2 – Substitution nucléophile bimoléculaire S_N2

Dans le mécanisme de cette réaction de substitution, le réactif nucléophile **Nu**, chargé négativement ou non, attaque le carbone lié à **Y** de R-**Y** **du côté opposé à Y** (le schéma 8.10 donne un exemple avec **Nu$^-$**, par exemple HO^-), c'est une **attaque dorsale** (une attaque du côté de **Y** aurait été dite **frontale**) :

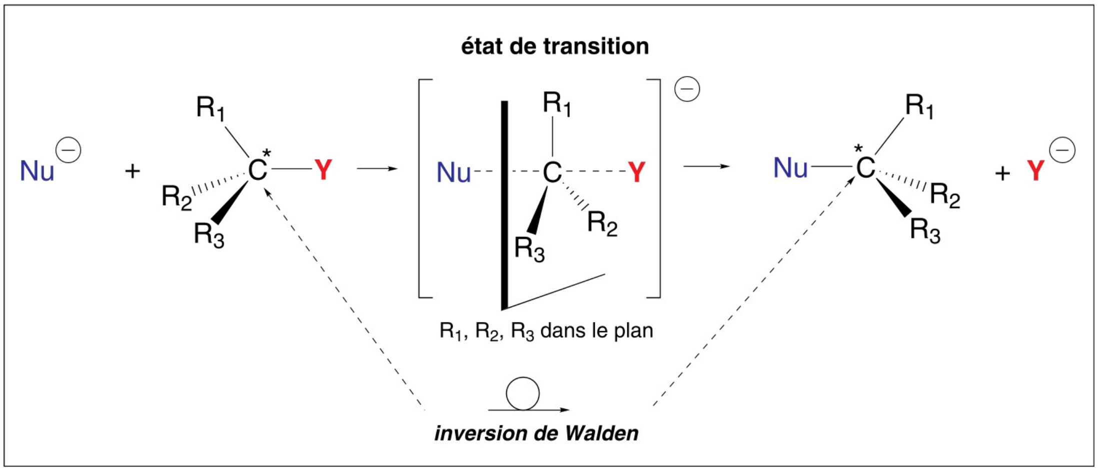


Schéma 8.10

Dans le cas présenté, lorsque **Nu$^-$** s'approche du carbone lié à **Y**, **Y** s'en éloigne ce qui augmente la polarisation de la liaison C-**Y** (effet de champ § 5.5.8) ce qui est représenté dans le schéma 8.11. Au moment où **Nu** forme une liaison avec le carbone, la liaison C-**Y** se rompt en libérant **Y$^-$**. Si on enregistre la courbe de l'énergie libre d'activation de cette réaction (figure 8.2), on observe une valeur maximale qui correspond au moment où, à la fois, **Nu** est presque lié à C, et la liaison C-**Y** est presque rompue, représenté par **l'état de transition** (**ou état transitoire**).

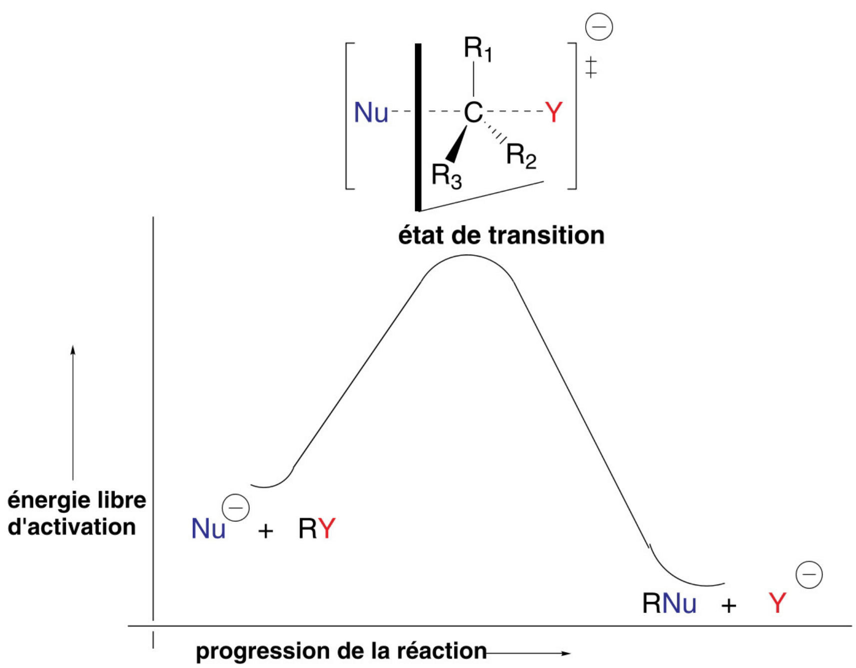


Figure 8.2

L'état de transition est caractérisé par la position des deux groupes **Nu** et **Y**, **exactement opposés par rapport au carbone** dont les trois substituants (autres que **Y**) sont alors situés **approximativement dans un plan** en faisant un angle entre eux de 120°. **La charge est alors délocalisée**. Le carbone hybridé « sp^3 » dans R**Y** est converti, de manière transitoire, en un carbone hybridé « sp^2 ». L'orbitale « p » sert à créer les liaisons avec **Nu** et le groupe **Y**. Lorsque **Y** est libéré, **Nu** est alors lié au carbone du côté opposé à celui où se trouvait **Y**, le carbone reprend aussitôt son hybridation « sp^3 ». On peut donc en conclure que **la configuration relative du carbone impliqué dans cette réaction s'inverse, s'il est chiral**. Cette inversion de configuration est appelée **inversion de *Walden***.

La réaction S_N2 est donc stéréospécifique.

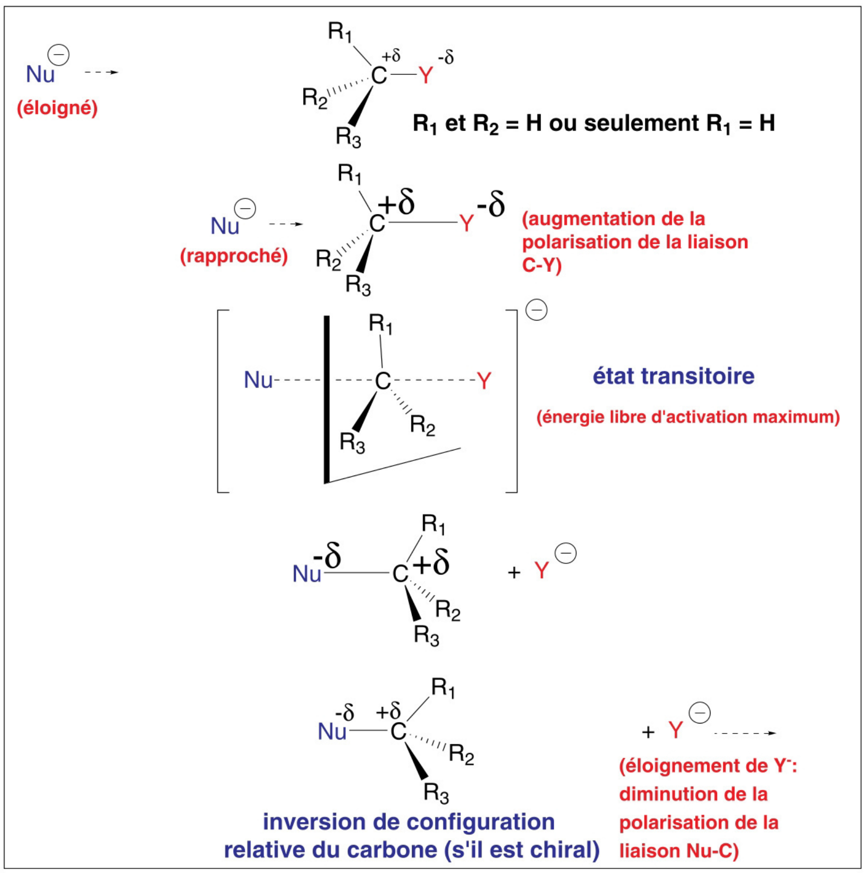


Schéma 8.11

Le mécanisme est donc concerté, (il se fait en une seule étape) et passe par un état de transition correspondant à un état d'activation maximale de la réaction.

Comme on peut le remarquer, seuls, le réactif nucléophile et R**Y** interviennent dans cette réaction, et plus particulièrement, dans l'état de transition, d'où la dénomination de **bimoléculaire** pour cette substitution. Le **réactif nucléophile** et **RY** ont donc chacun un rôle équivalent dans ce mécanisme. Il s'ensuit que la réaction est du premier ordre pour chacun d'eux : on en déduit que **la cinétique de cette substitution S_N2 est d'ordre deux** et s'exprime par la relation :

$$\textbf{Vitesse} = k[\textbf{RY}][\textbf{Nu}]$$

Si le carbone est tertiaire, l'approche de **Nu** est rendue difficile en raison de l'encombrement stérique ; l'état transitoire est alors difficile à atteindre. Par contre, si ce carbone est primaire ou à la rigueur secondaire, l'approche de **Nu** est facilitée, c'est ce qui explique que **le mécanisme S_N2 est spécifique des groupes R primaires (et particulièrement méthyle), et assez souvent, secondaires, mais jamais tertiaires**.

L'inversion de ***Walden*** a pu être mise en évidence pour les composés ayant un groupe R primaire en remplaçant un des deux atomes d'hydrogène par un atome de deutérium.

Quelques exemples classiques de réactions S_N2 sont donnés dans le schéma 8.12, d'abord avec des anions, puis avec des carbanions et enfin avec des molécules neutres.

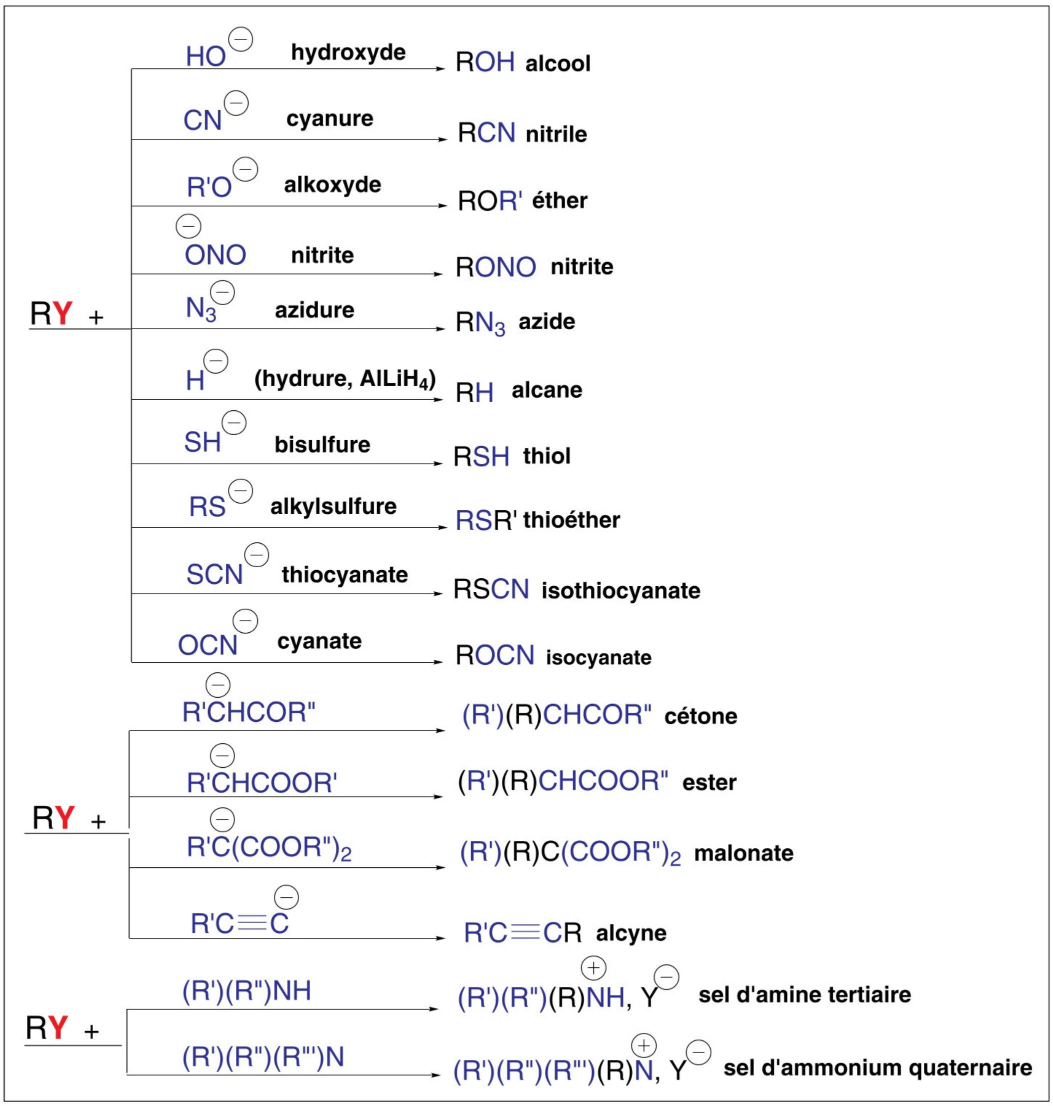


Schéma 8.12

Certains cycles tendus comme les oxiranes ou époxydes (schéma 8.13) sont ouverts sous l'action de nucléophiles. L'oxygène du cycle a un effet électroattracteur -*I* sur les carbones du cycle et joue le rôle de **Y**. L'attaque du nucléophile est orientée vers le carbone le moins substitué par des groupes alkyles.

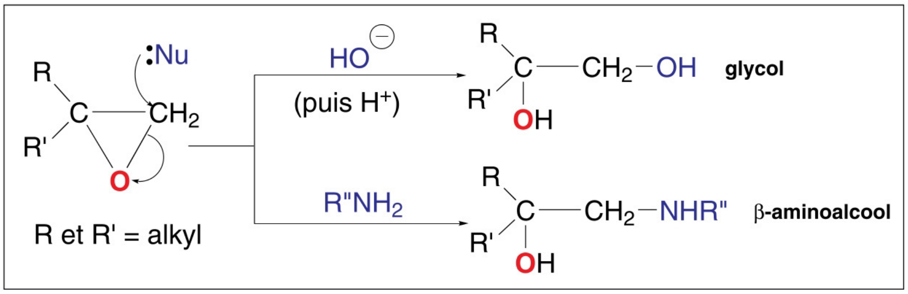


Schéma 8.13

Lorsqu'un groupe carbonyle (voir aussi § 8.1.10) est lié à un groupe partant, la réaction de substitution S_N2 a lieu mais le mécanisme s'effectue *via* un anion (schéma 8.14). Les chlorures d'acides réagissent selon ce mécanisme lorsqu'ils sont mis en présence d'une base alcaline. C'est toujours une cinétique d'ordre 2. **C'est un mécanisme dit tétraèdrique** en raison de la géométrie de l'intermédiaire.

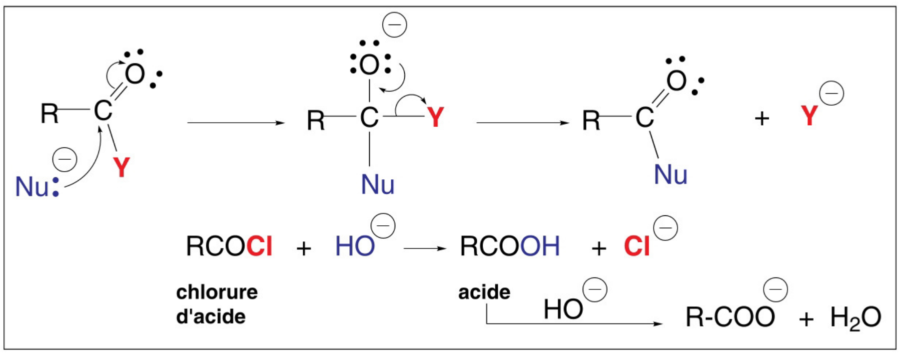


Schéma 8.14

Un nucléophile neutre réagira selon un mécanisme semblable. C'est le cas de la formation d'amides par action des amines sur les esters (schéma 8.15).

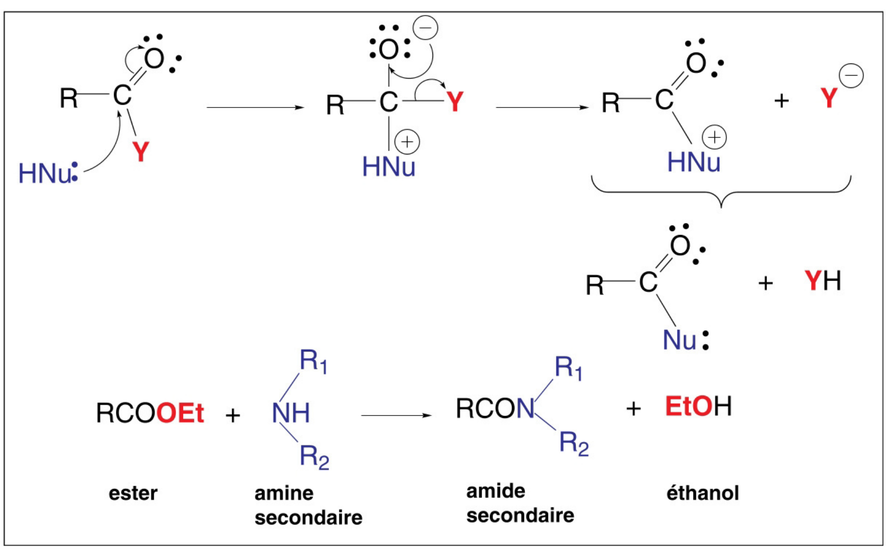


Schéma 8.15

Parmi les nucléophiles les plus souvent utilisés, on peut donner un classement en fonction de leur activité dans des réactions S_N2 réalisées dans un solvant protique sur un carbone hybridé « sp^3 » :

$RS^- > ArS^- > I^- > CN^- > HO^- > N_3^- > Br^- > ArO^- > Cl^- >$ pyridine $> AcO^- > H_2O$.

Lorsque la réaction de substitution s'applique à un carbone d'une fonction carbonyle, l'ordre de réactivité décroissant des nucléophiles est le suivant:

$EtO^- > MeO^- > HO^- > ArO^- > N_3^- > F^- > H_2O > Br^- = I^-$

Quel est le rôle du solvant dans une réaction de substitution S_N2?

A priori, en regardant l'équation de la vitesse de la réaction, le solvant n'intervient pas. On pourrait donc utiliser des solvants polaires ou apolaires mais pour des raisons de dissolution des réactifs, en particulier ioniques, les solvants polaires sont souvent utilisés.

Il faut rappeler ici qu'un solvant polaire a pour propriété de favoriser les réactions dans lesquelles des charges localisées sont produites car il entoure de ses molécules, chacun des ions en les solvatant. Il ne peut donc pas favoriser une réaction dont le mécanisme ne fait apparaître, et qu'un très court instant, des charges <u>dispersées</u> comme dans l'état de transition du mécanisme S_N2. Et pourtant, selon la nature de la réaction (cas **1** à **4** du schéma 8.16), son rôle est différent. Lorsque l'état de transition nécessite une dispersion des charges comme dans **1)** et **4)**, l'augmentation de la polarité du solvant diminue faiblement la vitesse. Lorsque, au contraire, l'état de transition conduit à l'apparition de nouvelles charges comme dans **2)**, la polarité du solvant favorise la réaction et la vitesse augmente. Dans la réaction **3)** des charges localisées disparaissent au profit d'un état de transition avec de faibles charges dispersées, la polarité du solvant influe négativement sur la vitesse.

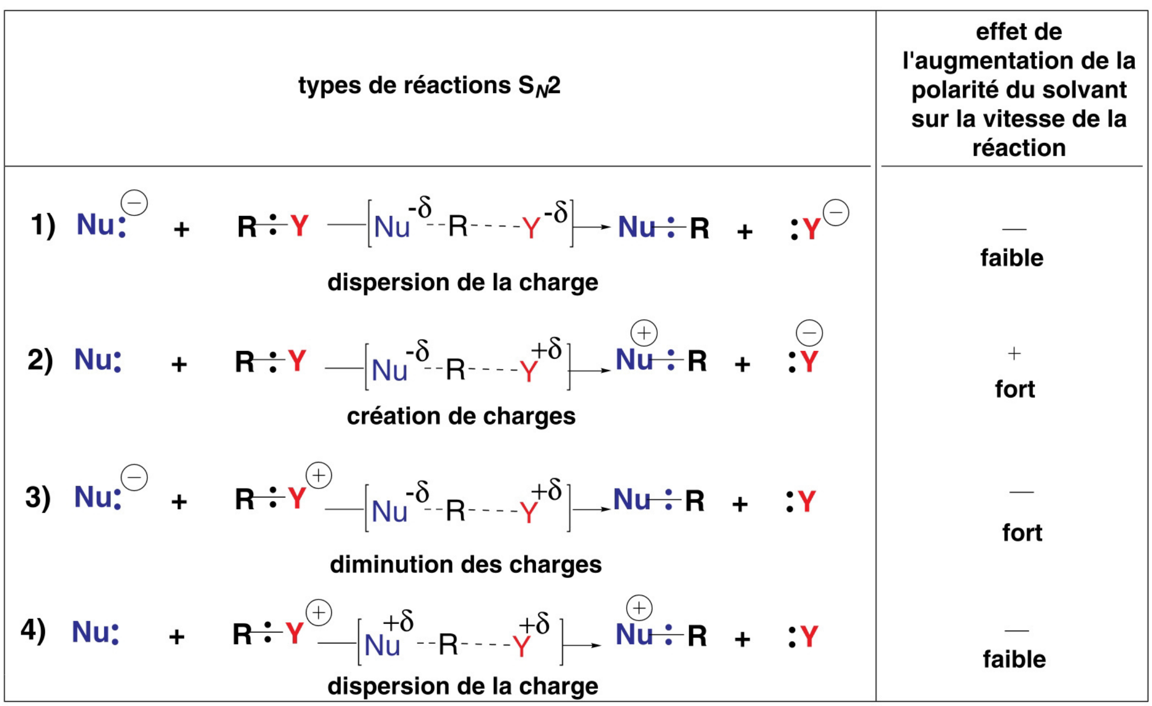


Schéma 8.16

Il faut faire une différence entre solvants polaires protiques et aprotiques (méthanol et DMF, par exemple) dans leurs effets sur la vitesse de la réaction tout particu-

lièrement pour les réactions **1)** et **3)**. Dans ces cas, le nucléophile chargé est moins solvaté par un solvant aprotique en comparaison d'un solvant protique. Par contre, la solvatation des états de transition est plus importante par les solvants aprotiques comparée à celle des solvants protiques. Des deux effets, le premier prime. Ces types de réactions sont donc favorisés dans les solvants polaires aprotiques comme le DMSO ou le DMF. Les réactions **2)** et **4)** sont peu sensibles aux solvants protiques ou aprotiques.

Lorsque le réactif nucléophile **Nu** est aussi le solvant de la réaction, donc en très grand excès par rapport à R**Y**, la concentration en **Nu** varie très peu comparée à celle de R**Y,** et peut être considérée comme constante, la vitesse globale de cette réaction devient alors apparemment du premier ordre (pseudo premier ordre) et ne dépend plus que de la concentration en R**Y** dans ce solvant (vitesse = k'[R**Y**]).

8.1.3 – Substitution nucléophile monomoléculaire S_N1

Le mécanisme S_N**1 est caractérisé par un mécanisme constitué de deux étapes distinctes** (schéma 8.17), contrairement au mécanisme S_N2 qui s'effectue en une seule étape. **Le mécanisme S_N1 n'est donc pas concerté**.

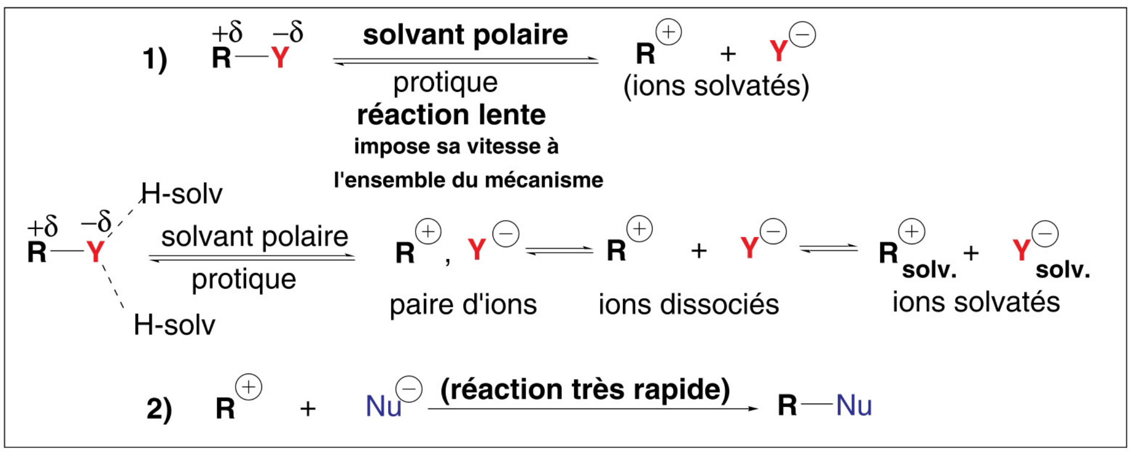


Schéma 8.17

La première étape, **lente**, est **l'ionisation de la liaison C-Y** (de R**Y**), réaction équilibrée. Cette liaison déjà fortement polarisée en raison de la nature de **Y**, groupe partant électroattracteur -*I*, est ionisée sous l'effet **solvatant d'un solvant polaire (indiqué dans certains schémas par « S. P. »)**, lequel a la propriété de stabiliser les charges localisées (les ions correspondants sont alors dits solvatés c'est-à-dire entourés de molécules de solvant, comme une gangue).

Il est préférable que le solvant soit **protique** car, dans ce cas, les charges +δ portées par les hydrogènes permettent des interactions avec **Y** chargé négativement avec formation de liaisons « hydrogènes » (§ 5.8), facilitant l'ionisation.

Les solvants utilisés sont le plus souvent le méthanol, l'éthanol, l'acide acétique, l'acétone aqueuse.

On peut aussi citer d'autres solvants, aprotiques polaires, comme l'acétone, l'acétonitrile, le diméthylformamide, (DMF), le diméthylsulfoxyde, (DMSO), mais qui peuvent

orienter parfois la substitution vers S_N2 lorsque les deux mécanismes sont possibles, par exemple, avec des halogénures aliphatiques secondaires.

Il se forme donc d'abord un carbocation et un anion, **une paire d'ions** (il s'agit d'une **hétérolyse**). Sous l'effet du solvant polaire, ces ions sont **dissociés** puis entourés de molécules de solvant, on dit alors qu'ils sont **solvatés** ce qui les rend plus stables.

Remarque : on emploie le terme **solvolyse** seulement lorsque le solvant polaire intervient dans les deux étapes du mécanisme, c'est–à-dire comme solvatant et comme nucléophile.

Il est ici important de noter que l'emploi d'un solvant polaire est une condition **absolument nécessaire** pour effectuer une réaction S_N1 mais insuffisante pour assurer l'unicité absolue de ce mécanisme, en raison des autres paramètres, en particulier structuraux, qui influent sur l'orientation des mécanismes (substitutions S_N1, S_N2, et éliminations E1, E2, voir chapitre 11).

La formation du carbocation est favorisée lorsque le carbone a trois substituants, qu'il est tertiaire, car dans ce cas, la gêne stérique qui existe dans la structure tétraèdrique du carbone hybridé « sp^3 » facilite le passage à la structure plane du carbocation: les substituants sont alors plus éloignés les uns des autres ce qui diminue leurs interactions. Par ailleurs, les carbocations tertiaires sont plus stables que les carbocations secondaires et primaires, ce qui favorise leur formation en nécessitant moins d'énergie.

Le mécanisme S_N1 est donc favorisé dans l'ordre décroissant de la nature du carbone lié à Y en série aliphatique : tertiaire $>>$ secondaire $>>>$ primaire. C'est l'inverse de ce qui est constaté pour le mécanisme S_N2. Les composés CH_3**Y** ne permettent pas le mécanisme S_N1.

Les composés Ar_2CH-**Y** et Ar_3C-**Y** donnent toujours lieu à une réaction S_N1. Il en est de même des halogénures secondaires si le nucléophile est faible comme dans les solvolyses.

D'une manière plus générale, il est très rare qu'un carbone primaire donne lieu à une réaction S_N1 sauf si le carbone est lié à un groupe -*I* comme -OR, -SR, ou -N(R_1)(R_2) susceptible de stabiliser le carbocation par résonance en devenant un groupe $+M$ (schéma 8.18).

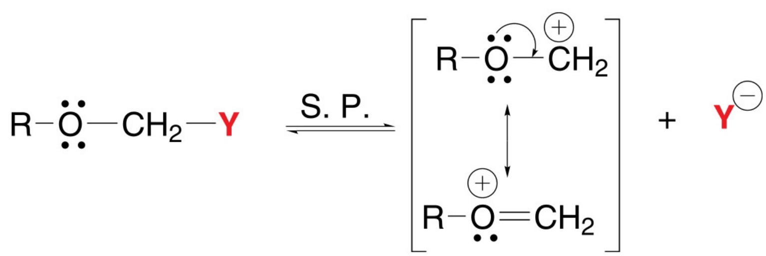


Schéma 8.18

Par contre, les groupes carbonylés, cyano ou trifluorométhyle déstabilisent le carbocation et rendent quasi impossible toute réaction S_N1 même dans un solvant très polaire.

Les dérivés allyliques, $>$C=C(R)-CH_2**Y**, et propargyliques, -C≡C-CH_2**Y**, sont susceptibles d'effectuer des réactions S_N1 et S_N2 souvent accompagnées de réarrangements

(§ 6.11.4a, schéma 6.35). Enfin, les dérivés vinyliques, acétylèniques et aryliques dans lesquels le groupe partant est directement lié à un carbone hybridé « sp^2 » ou « sp » sont très peu réactifs vis-à-vis des réactifs nucléophiles : la raison invoquée est la très haute électronégativité des carbones hybridés « sp » et « sp^2 » par rapport aux carbones hybridés « sp^3 » qui a pour conséquence une rétention plus forte du groupe partant. Toutefois, des exceptions existent : des réactions S_N1 sont possibles si le carbone hybridé « sp » ou « sp^2 » qui retient le groupe partant **Y** est lié à un groupe vinylique; >C=C(R)-C(**Y**)=C<, ou à un groupe aryle, Ph-C(**Y**)=C<, car dans ce cas, le carbocation se trouve stabilisé.

Les substrats de nature ionique comme RCO^+, BF_4^-, peuvent donner lieu à des réactions S_N1.

L'ionisation par le solvant polaire est lente, c'est donc cette étape du mécanisme qui définit la vitesse de la substitution car la seconde étape, très rapide, consiste en la formation de la liaison entre le carbocation et le nucléophile pour former le composé final de la réaction. **La vitesse globale de cette substitution est donc donnée par la partie la plus lente du mécanisme, celle de l'ionisation de la liaison C-Y**, et ne dépend donc que de la concentration de R**Y** et de celle du solvant polaire, mais cette dernière varie très peu par rapport à celle de R**Y** et peut être considérée comme constante. C'est donc une réaction de ***pseudo* premier ordre**.

$$\textbf{Vitesse} = \boldsymbol{k}[\textbf{RY}]$$

La formation d'un carbocation intermédiaire dans ce mécanisme a des conséquences importantes sur les résultats stéréochimiques. Dans le cas où le carbone lié à **Y** est chiral, et que ses trois substituants sont différents de **Nu**, l'attaque de **Nu** des deux côtés du plan du carbocation conduit à un couple d'énantiomères en quantités égales, c'est-à-dire à **un mélange racémique**. **La réaction S_N1 est donc racémisante** (schéma 8.19) **donc non stéréospécifique**.

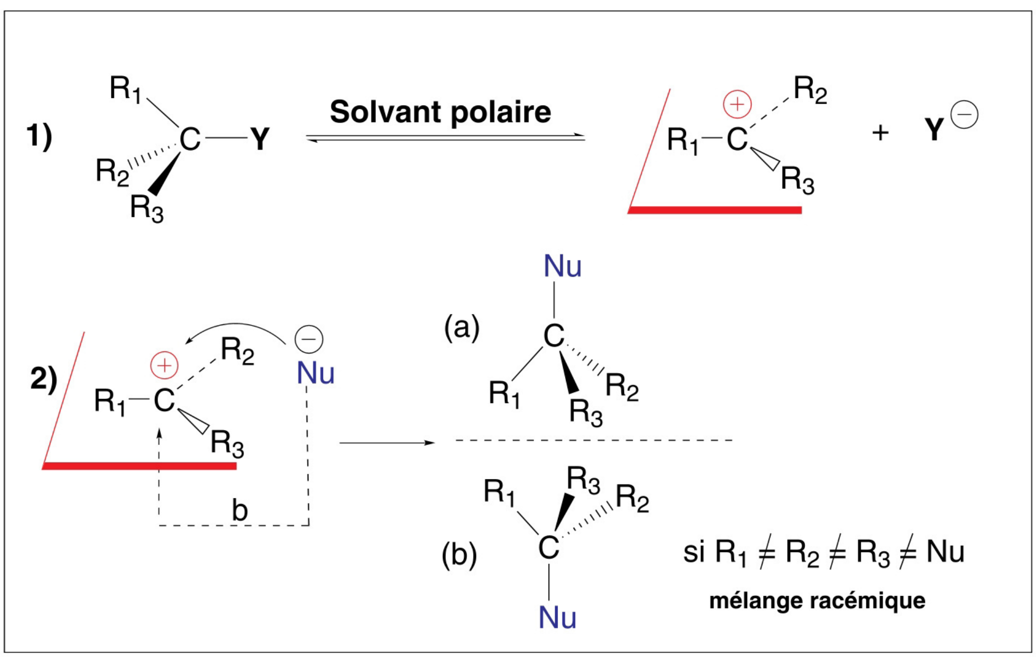
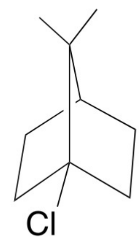


Schéma 8.19

La nécessité de former un carbocation (plan) intermédiaire explique l'impossibilité d'effectuer des réactions de substitution S_N1 avec la plupart des composés pontés puisqu'il est impossible, dans ce cas, de créer un système coplanaire autour du carbone lié à **Y**, c'est le cas du 1-chloroapocamphane (figure 8.3), mais il existe des exceptions, en particulier lorsque l'un des cycles est suffisamment grand pour que le départ de **Y** produise un système quasi-coplanaire.



1-chloroapocamphane

Figure 8.3

Afin de tester la possibilité d'une réaction de substitution S_N1 avec un halogénure RX, on le met en contact avec une solution alcoolique de nitrate d'argent, sel qui a la propriété de **réagir avec les ions halogénures X^- en solution dans un solvant polaire**. S'il se forme rapidement un précipité de sel AgX, la réaction S_N1 est possible. Avec le 1-chloroapocamphane, aucun précipité ne se forme.

Il est rare d'observer expérimentalement des réactions S_N1 ou S_N2 pures. Le plus souvent, les deux mécanismes coexistent avec prépondérance de l'un d'eux en fonction de la nature de R de R**Y**. Les conditions expérimentales (polarité du solvant, température) favorisent l'un ou l'autre des mécanismes. Par ailleurs, de nombreuses réactions concomitantes comme **des réactions d'éliminations** (chapitre 10) ou des **réarrangements de carbocations** (dans le cas du mécanisme S_N1 avec R secondaire) sont possibles et conduisent, dans certains cas, à de nombreux composés.

8.1.4 – Mécanismes S_N1cA (ou A1) et S_N2cA (ou A2)

Dans certaines réactions, avant que les mécanismes S_N1 ou S_N2 s'effectuent, **le groupe partant du substrat additionne un proton**. Par exemple, ROH, ROR', sont protonés* par le milieu acide sur l'oxygène, avec formation de leurs acides conjugués, ce qui augmente le caractère électroattracteur du groupe partant et favorise la réaction avec un réactif nucléophile. Il est évident que les nucléophiles comme HO^- et NH_2^- ne peuvent pas être utilisés dans ces réactions puisqu'ils seraient transformés dans le milieu acide en leurs acides conjugués, H_2O et NH_3 (sous forme de sels).

Dans le cas de la formation d'halogénures d'alkyles par action d'un acide hydrohalogéné sur un alcool (schéma 8.20), la réaction débute par la protonation de l'alcool et est suivie d'une réaction S_N1 (réaction totale nommée S_N1cA), ou S_N2 (réaction totale nommée S_N2cA) selon la nature de R (primaire, secondaire ou tertiaire).

* Protonés se trouve écrit parfois protonnées, alors que protonation s'écrit toujours avec un seul n.

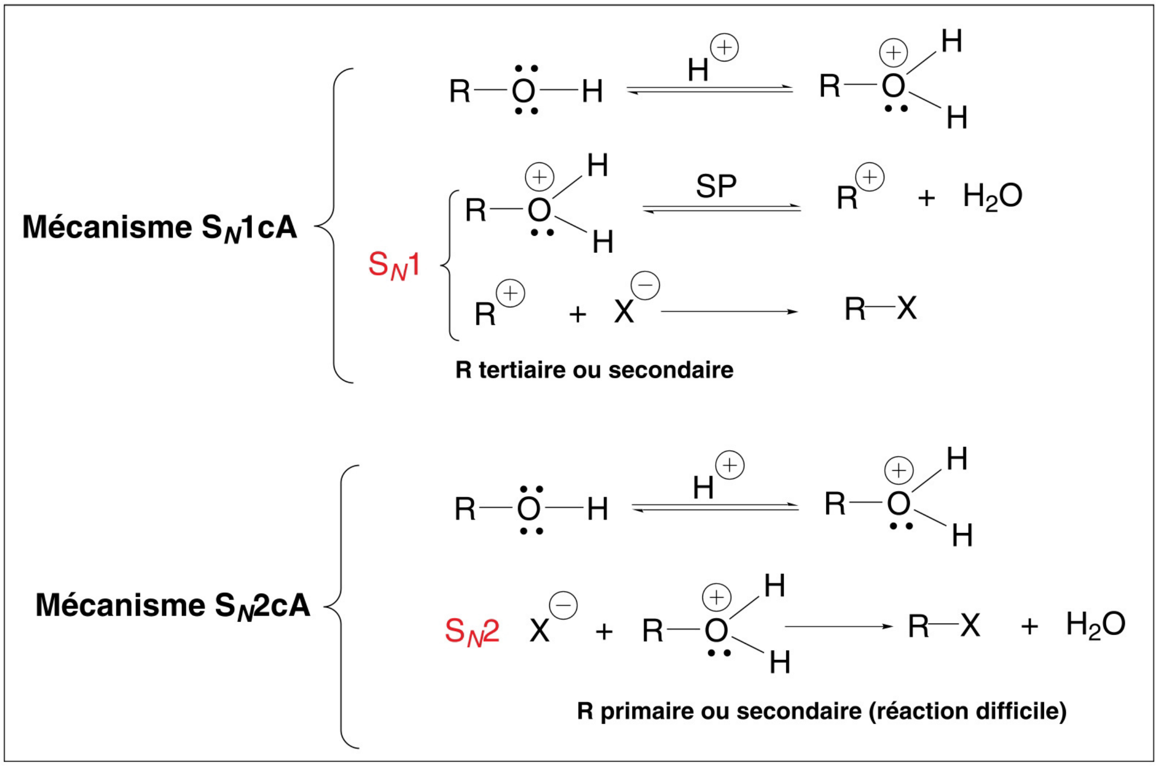


Schéma 8.20

8.1.5 – Mécanisme S_N1cB

Dans le mécanisme S_N1cA présenté précédemment, la réaction de substitution S_N1 est précédée par l'addition d'un proton sur le groupe partant. Dans le mécanisme S_N1cB, la réaction de substitution est **précédée du retrait d'un proton ce qui conduit à un carbanion**. Celui-ci, par solvatation, perd un anion ce qui transforme le carbanion en un carbène, lequel réagit ensuite avec un nucléophile pour former un dérivé de substitution.

La réaction totale est d'ordre 2, et du premier ordre, d'une part, par rapport au substrat, et, d'autre part, par rapport à la base.

La formation d'isocyanures par action d'une amine primaire sur le chloroforme en présence de soude est un exemple de ce mécanisme (schéma 8.21).

Le chloroforme est d'abord déprotoné par la base ce qui produit le carbanion trichlorométhyle. Ce dernier libère un ion chorure sous l'action du solvant avec formation du dichlorocarbène. En présence de l'amine primaire, la substitution S_N1 conduit à un composé instable, qui, par élimination de deux molécules de chlorure d'hydrogène, fournit l'isocyanure.

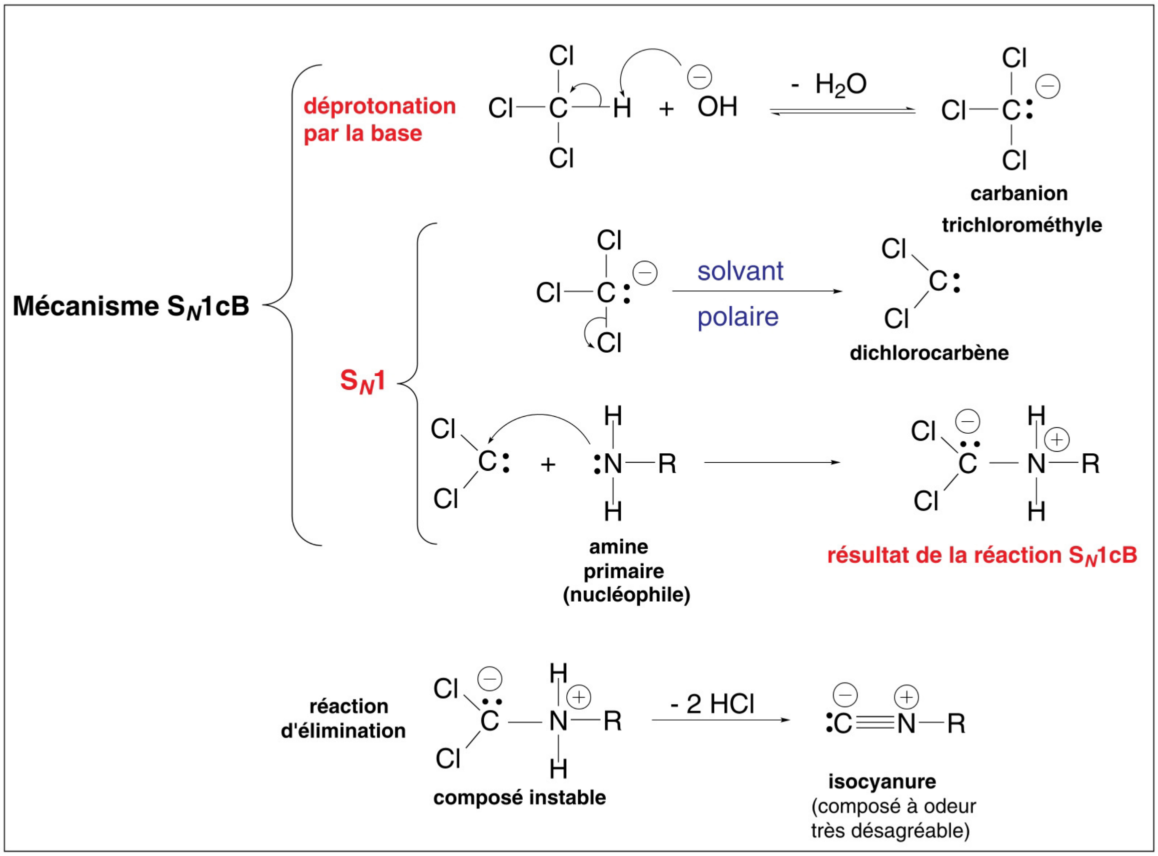
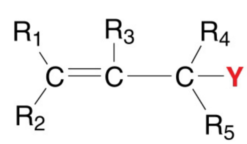


Schéma 8.21

8.1.6 – Mécanismes S_N1' et S_N2' et réarrangements allyliques

Les composés allyliques de structures générales



où **Y** désigne un groupe partant, le plus souvent un halogène, peuvent donner lieu à des réactions S_N1 ou S_N2, selon les conditions expérimentales. Ces réactions sont le plus souvent rapides. La facilité de ces réactions s'explique par la stabilité du carbocation allylique qui se forme par solvatation dans le mécanisme S_N1, ou par un phénomène de résonance du complexe activé dans le cas du mécanisme S_N2. Elles sont accompagnées de réarrangements allyliques.

Si les conditions sont réunies pour qu'un mécanisme S_N1 ait lieu (schéma 8.22), il se forme un carbocation allylique mésomère (formes limites **A** et **B**). Ce mécanisme est très favorisé si des substituants adéquats participent à la stabilisation du carbocation comme des groupes alkyles, aryles ou halogéno, en position(s) 1 ou / et 3. Le réactif nucléophile peut alors réagir sur C-1 ou C-3 en conduisant respectivement à deux composés isomères **A'** et **B'**. Si **A'** peut être considéré comme le produit normal de la réaction, **B'** résulte du réarrangement allylique. Ce cas particulier du mécanisme S_N1 est appelé mécanisme S_N1'.

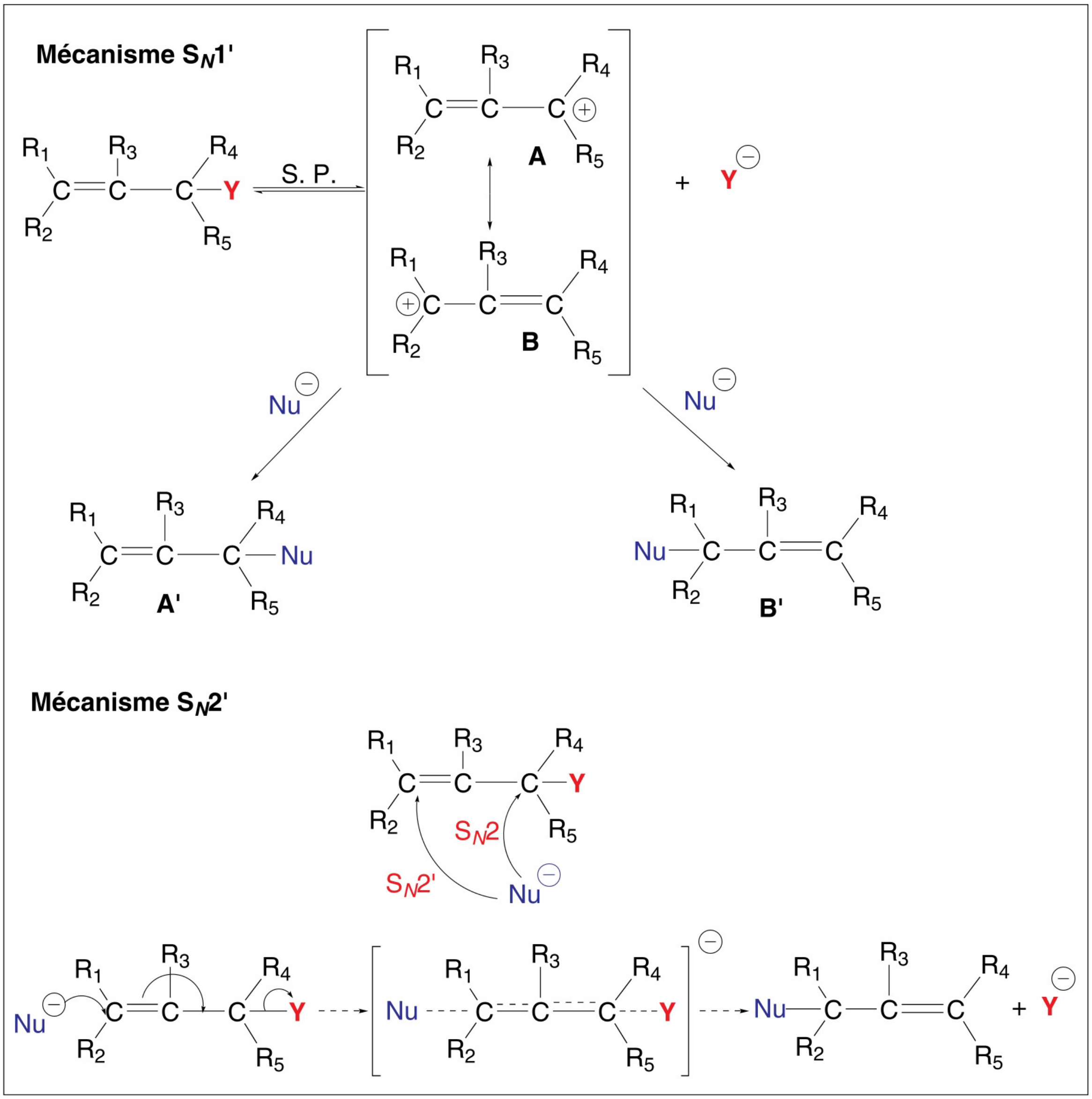


Schéma 8.22

Le mécanisme S$_N$2 peut aussi avoir lieu sur les composés allyliques, mais dans ce cas, les réarrangements allyliques sont absents (S$_N$2 pur par attaque du C-1) ou spécifiques de composés présentant une gêne stérique à l'approche « normale » du nucléophile de C-1. Dans ce dernier cas, l'attaque du nucléophile est alors orientée vers le C-3 ce qui entraîne un mouvement électronique qui se termine par le départ du groupe partant **Y.** Il s'agit alors du mécanisme S$_N$2'. Les composés ayant un carbone C-1 peu substitué (-CH$_2$-**Y** ou à la rigueur -CHR-**Y** avec R peu volumineux) donnent lieu à un mécanisme S$_N$2 et ceux qui sont très substitués (-C(R)(R')-**Y**) et qui ont un groupe partant **Y** volumineux, comme un atome de brome, suivront un mécanisme S$_N$2'. Le volume du nucléophile peut aussi jouer un rôle. Il attaquera le substrat sur le carbone C-1 ou C-3 le moins encombré.

Lorsque le mécanisme S$_N$2' est impliqué, deux possibilités d'attaque du nucléophile sont possibles, *syn* et *anti*. L'attaque est *syn* si le nucléophile et le groupe partant sont

du même côté du plan « sp^2 », et inversement pour *anti* avec deux résultats stéréochimiques différents. Les deux attaques coexistent dans la plupart des cas, mais l'attaque *syn* est majoritaire (schéma 8.23).

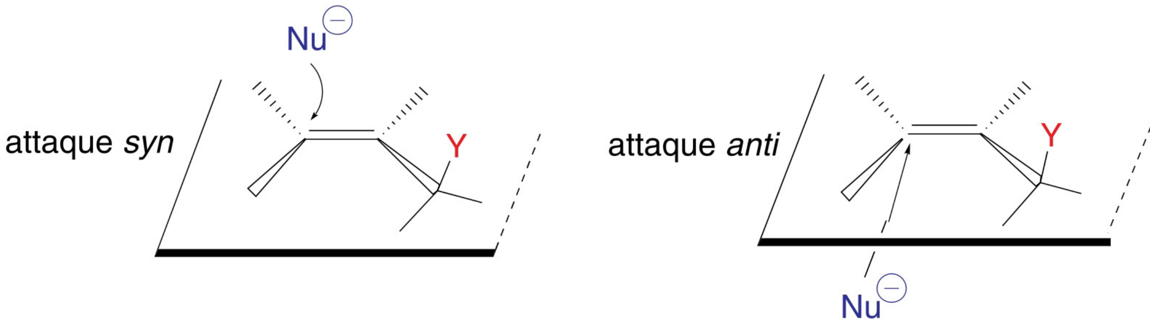


Schéma 8.23

Les dérivés propargyliques (une triple liaison entre C-2 et C-3) conduisent à des résultats de même nature : un allène est le produit de la réaction de type S_N2'. Si le nucléophile est HO^-, le produit de la réaction est un composé cétonique α,β-insaturé, réarrangement connu sous le nom de **réarrangement de *Meyer-Schuster*** (1922) (schéma 8.24).

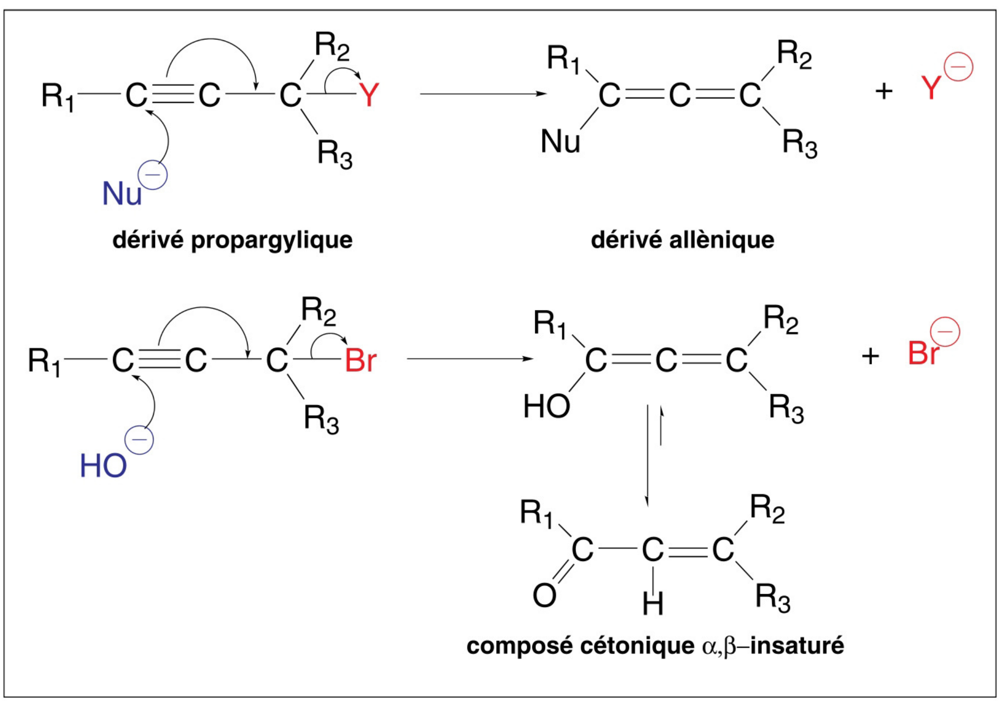


Schéma 8.24

Pour certains cas particuliers du mécanisme S_N2', voir le mécanisme S_Ni' (§ 8.1.8).

8.1.7 – Mécanisme S_Ni (substitution nucléophile interne)

Il s'agit d'un mécanisme relativement rare. Deux exemples importants (schéma 8.25) sont connus. Il s'agit, d'une part, du passage d'un chlorosulfite d'alkyle à un chlorure d'alkyle avec formation d'anhydride sulfureux, et d'autre part, de la décomposition de chloroformiates d'alkyles en chlorure d'alkyles, avec formation d'anhydride carbonique. C'est une réaction d'ordre 1.

Les composés de départ résultent respectivement de l'action du chlorure de thionyle et du phosgène sur un alcool.

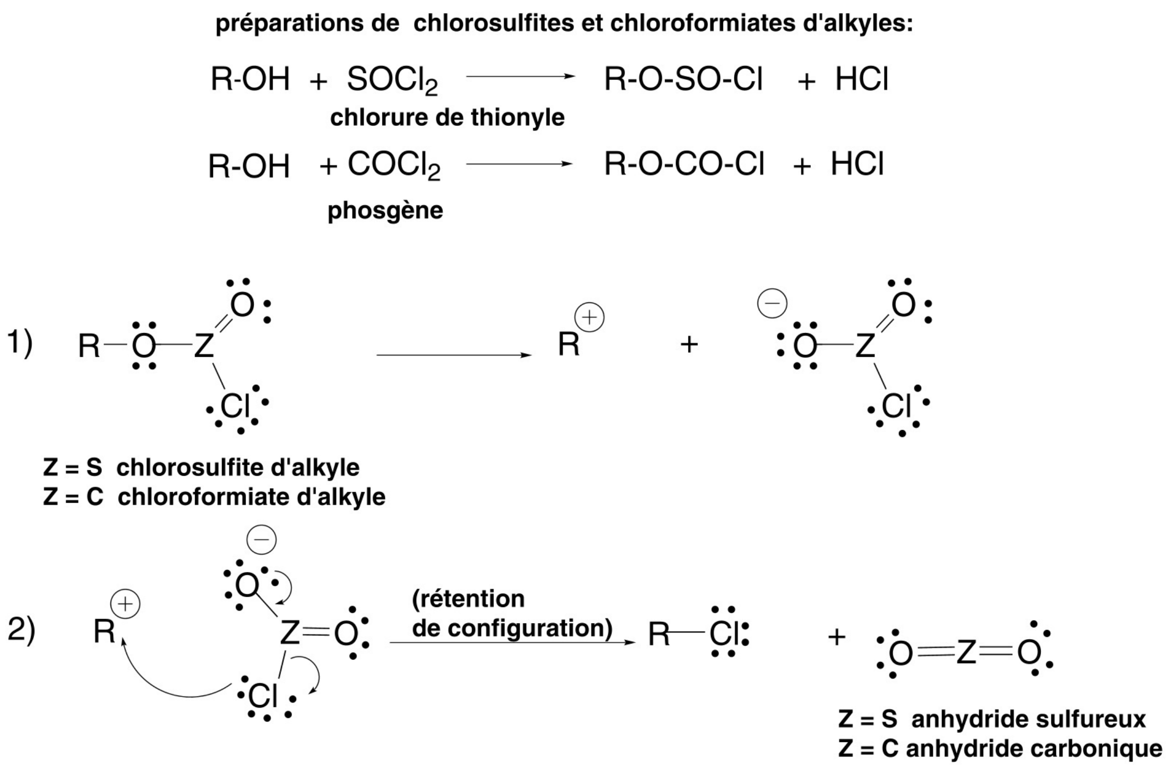


Schéma 8.25

Cette substitution nucléophile interne s'effectue en deux étapes (schéma 8.25). La première est commune avec celle d'une substitution S_N1, l'ionisation de la liaison qui lie le groupe R au reste de la molécule, le groupe partant. L'anion ainsi formé réagit ensuite sur le carbocation mais par le côté opposé à l'atome chargé pour donner le résultat de la réaction. Ce mécanisme conduit donc à une rétention de configuration, dans la mesure où la réaction est rapide et ne permet pas un réarrangement du carbocation. L'atome de chlore prend la position occupée dans le composé de départ par le groupe partant.

Ce résultat est l'inverse de celui observé lorsque la réaction est effectuée en présence d'une base comme la pyridine. Le mécanisme n'est pas S_Ni. Dans ce cas, la pyridine forme un sel avec le substrat ce qui libère un ion chlorure qui attaque alors le cation (schéma 8.26).

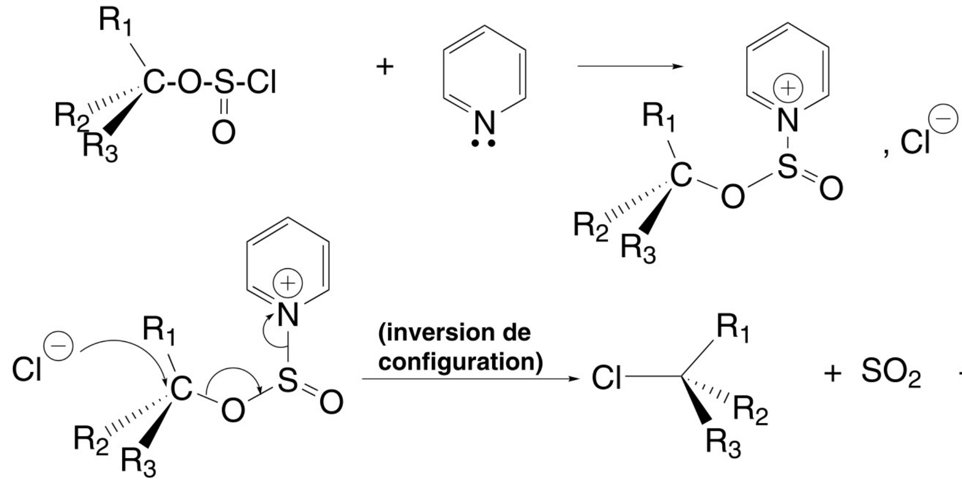


Schéma 8.26

8.1.8 – Mécanisme S_Ni' (substitution nucléophile avec réarrangement)

Lorsque les réactions S_Ni (§ 8.1.7) sont effectuées avec des alcools β, γ-insaturés, l'anion réactif formé dans la première partie du mécanisme S_Ni (dans l'exemple proposé, $ClSO_2^-$) peut attaquer le carbocation mésomère R^+ résultant, soit sur le carbone auquel il était lié, soit sur le carbone éthylènique situé en position γ. Dans ce second cas, le mécanisme est appelé S_Ni'. Il s'apparente au mécanisme S_N1' (schéma 8.27).

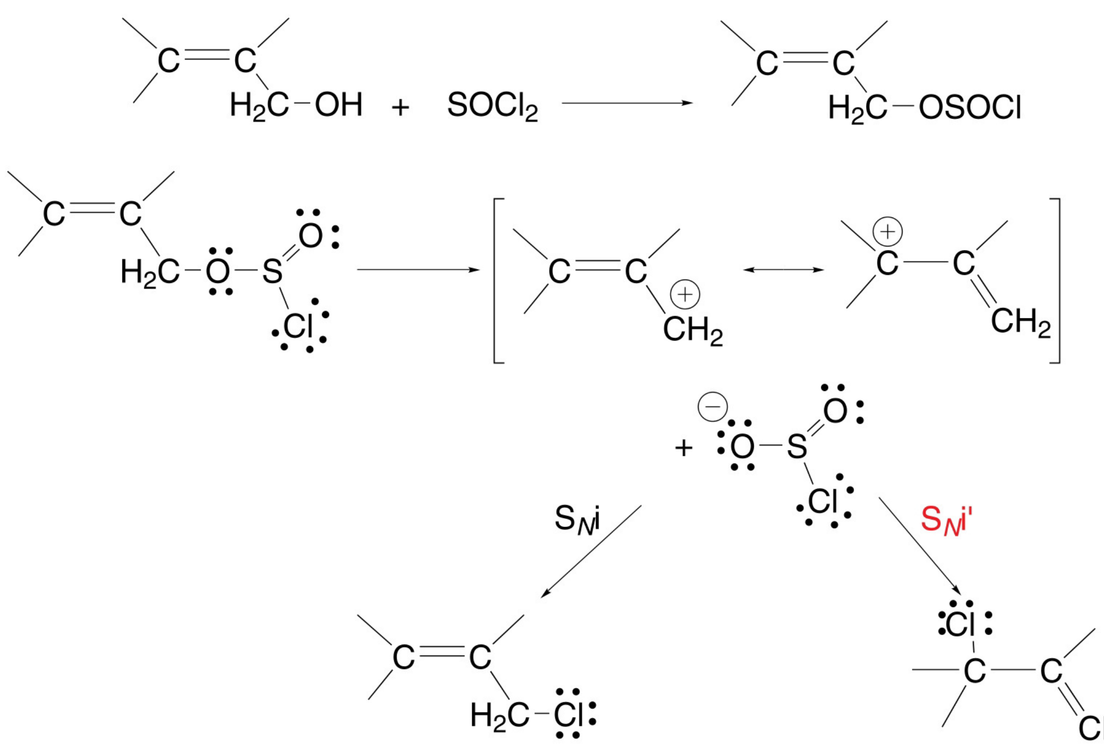


Schéma 8.27

8.1.9 – Mécanisme SET (Single Electron Transfer)

Ce mécanisme qui est une substitution nucléophile, fait intervenir un **radical-anion**. Il a été présenté au paragraphe 6.12.7. Il intervient, en particulier, dans la formation des organomagnésiens par action du magnésium sur les halogénures d'alkyles.

8.1.10 – Substitution nucléophile sur >C=O

Les substitutions nucléophiles sur un carbone doublement lié à un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote sont des réactions importantes. Plusieurs mécanismes peuvent être observés: S_N1 est réservé aux composés ioniques comme RCO^+, BF_3^-, S_N2 est caractéristique des composés carbonylés substitués par un groupe **Y**, bon groupe partant comme Cl, le mécanisme SET est rare tandis que le **mécanisme avec intermédiaire tétraèdrique** est le plus souvent rencontré. Ce dernier, d'ordre 2 présente deux étapes en milieu neutre et quatre en milieu acide.

En milieu neutre (schéma 8.28) le nucléophile attaque le carbone avec ouverture de la double liaison (**1**) pour former un intermédiaire tétraèdrique d'où le nom du mécanisme. Dans la seconde étape, la double liaison se reforme avec élimination de **Y**(qui peut être un halogène, OH, OCOR, NH_2, parmi d'autres) (**2**). C'est une addition du réactif nucléophile **Nu** sur le groupe carbonyle suivie d'une élimination du groupe partant **Y**, l'ensemble représentant une substitution.

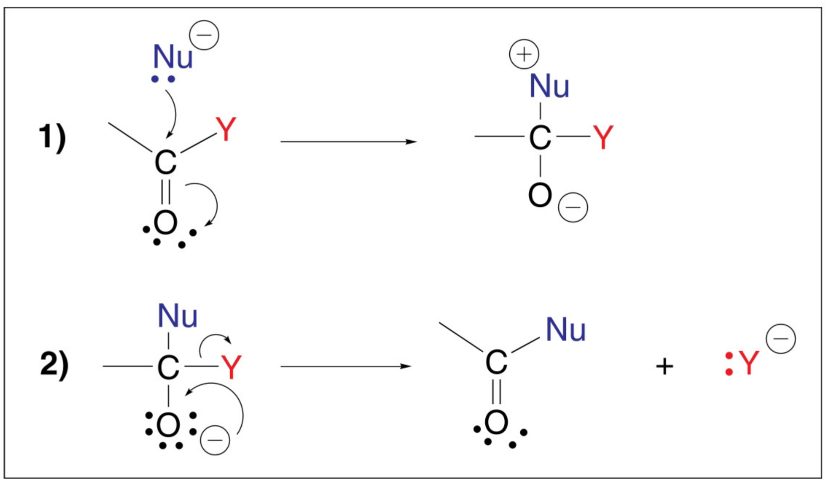


Schéma 8.28

En milieu acide (schéma 8.29), le groupe carbonyle est d'abord protoné (**1**), puis le nucléophile attaque le carbone chargé positivement (**2**). Le composé ainsi formé, instable est ionisé : il se forme un carbocation stabilisé par résonance et un contre-ion $\mathbf{Y}^-$ (**3**). Le carbocation élimine un proton pour former le composé substitué par le nucléophile (**4**). La présence de l'acide augmente la vitesse de la réaction.

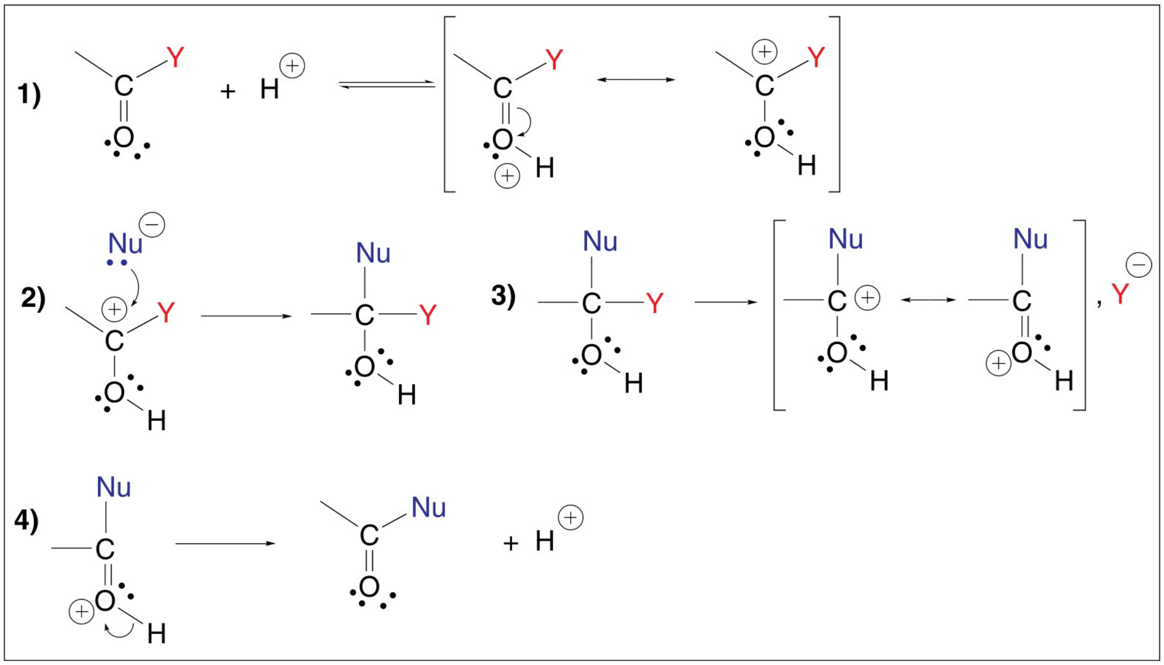


Schéma 8.29

La réaction peut être **catalysée par des réactifs nucléophiles** ce qui conduit alors à deux mécanismes avec intermédiaires tétraédriques successifs **A** puis **B** (schéma 8.30) comme dans le cas de l'hydrolyse des anhydrides en présence de pyridine (ce processus est appelé **catalyse nucléophile**).

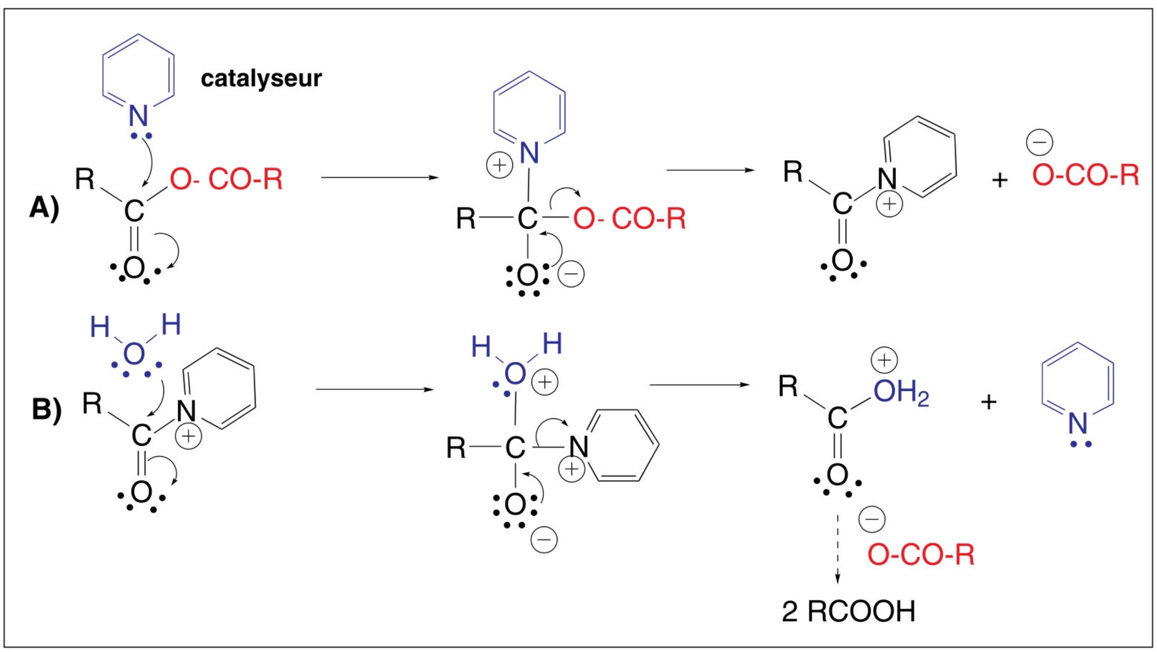


Schéma 8.30

8.1.11 – Substitutions nucléophiles par l'eau

8.1.11a – Les composés halogénés

Les monohalogénures d'alkyles, les *gem*-**dihalogénures** et **les 1,1,1-trihalogénures** sont tous hydrolysés respectivement en alcools, aldéhydes ou cétones, et acides (schéma 8.31).

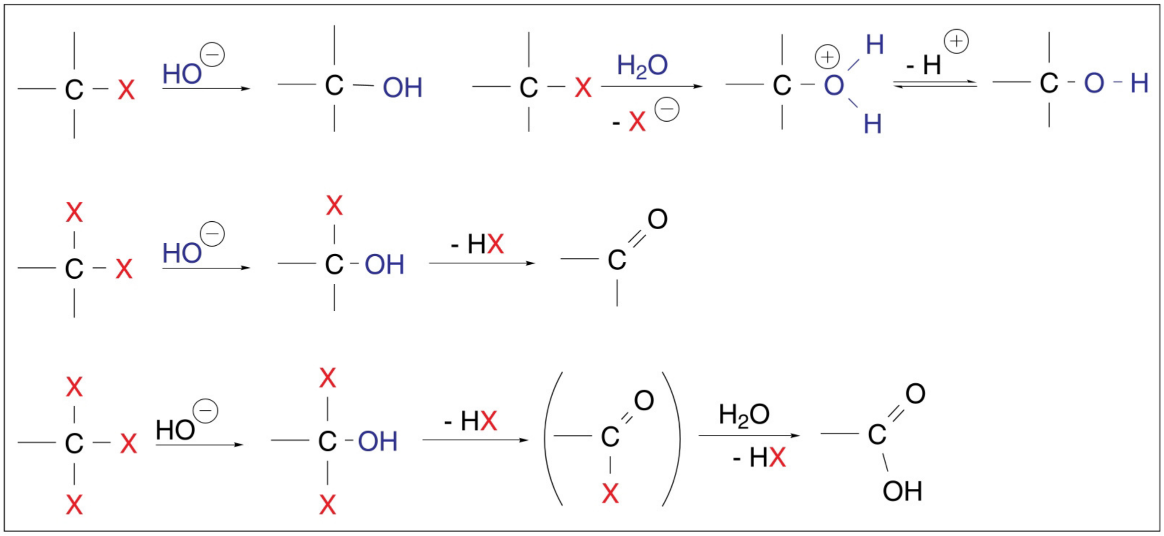
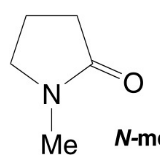


Schéma 8.31

La formation d'alcools à partir d'halogénures nécessite dans la plupart des cas la présence des ions hydroxydes sauf pour les halogénures d'allyle ou de benzyle. Si le solvant utilisé est la *N*-méthyl-pyrrolidone ou le HMPT (hexaméthylphosphotriamide, $O{=}P(N(CH_3)_2)_3$), la présence d'ions hydroxydes n'est pas nécessaire.



***N*-méthylpyrrolidone**

Un milieu acide ou basique est, par contre, nécessaire pour la formation d'aldéhydes ou de cétones par hydrolyse des *gem*-dihalogénures. Il y a substitution d'un halogène par OH suivie de l'élimination de HX. Les aldéhydes ainsi formés peuvent réagir en présence de bases fortes (formation d'aldols et réaction de *Cannizzaro*, § 10.5.1), elles doivent donc être évitées dans cette réaction de substitution.

La formation d'acides à partir de 1,1,1-trihalogénures (iodures, bromures ou chlorures) par hydrolyse est peu utilisée en raison de la difficulté d'obtention des composés de départ. La formation d'acide formique à partir de chloroforme par action de la soude s'effectue *via* le dichlorocarbène qui réagit avec l'eau (§ 6.14.1).

Les halogénures d'acides sont très facilement hydrolysés en acides correspondants à température ordinaire (schéma 8.32).

$$\text{R-CO-Cl} + H_2O \longrightarrow \text{RCOOH} + \text{HCl}$$

Schéma 8.32

C'est une réaction exothermique. La conservation de ces composés doit donc être effectuée en milieu anhydre. Le mécanisme est S_N1 en milieu fortement polaire ou en absence de nucléophile puissant, et tétraédrique dans les autres cas (schéma 8.30, OCOR remplacé par Cl), avec quelques exceptions S_N2.

Les chlorures de sulfonyles, RSO_2Cl sont très facilement hydrolysés par l'eau seule en acides sulfoniques correspondants, R-SO_3H.

8.1.11b – Des esters et des anhydrides

Les esters d'acides inorganiques et organiques sont hydrolysés pour former dans les deux cas un acide et un alcool (schéma 8.33). C'est une **réaction réversible en milieu neutre ou acide.**

$$\text{R-COOR'} + H_2O \overset{H^{\oplus}}{\rightleftharpoons} \text{R-COOH} + \text{R'OH}$$
(hydrolyse acide)

$$\text{R-COOR'} + HO^{\ominus} \xrightarrow{H_2O} \text{R-COO}^{\ominus} + \text{R'OH}$$
(saponification)

Schéma 8.33

Plus l'acide est fort, plus l'hydrolyse est aisée. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser un milieu acide (ce qui crée par protonation un groupe partant plus électroattracteur), ou un milieu basique (présence d'un bon nucléophile comme HO^-).

Dans le cas des **esters d'acides carboxyliques**, RCOOR', le groupe OR' est rarement un bon groupe partant (moins bon que X des halogénures d'acides ou OCOR des anhydrides d'acides) ce qui nécessite, soit la présence d'une base, comme la soude ou la potasse, qui apporte au milieu un bon nucléophile HO^- **(saponification)**, soit un milieu acide fort, qui, en protonant l'oxygène du carbonyle, crée un groupe partant plus électroattracteur. L'hydrolyse étant une réaction équilibrée, il est souvent préférable d'effectuer **une saponification** car la réaction est alors orientée vers la droite puisque le sel aussitôt formé ne permet plus la réaction inverse, **réaction irréversible**.

Par contre, si l'hydrolyse est catalysée par des enzymes, par des ions métalliques ou divers nucléophiles non chargés, comme la pyridine, la réaction n'est plus une saponification, spécifique de la soude ou de la potasse, et elle est réversible.

Trois mécanismes **généraux** d'hydrolyse des esters sont possibles en milieu acide ou basique : S_N1, S_N2 et substitution avec intermédiaire tétraédrique qui se diversifient en huit mécanismes particuliers proposés par *Ingold* (schéma 8.34) : ils sont fonctions du milieu, de l'uni ou bimolécularité de la réaction (indiqué par 1 ou 2 dans l'appellation des mécanismes ci-après) et de la nature de la liaison hydrolysée. En milieu **a**cide, il s'agit de **A**AC1, **A**AC2, **A**AL1, **A**AL2, et en milieu **b**asique de **B**AC1, **B**AC2, **B**AL1, et **B**AL2. Tous ces mécanismes ont été observés à l'exception de **B**AC1. Les mécanismes **A**AL2 et **B**AL2 n'ont été observés que très rarement.

Les mécanismes **B**AL1 et **B**AC1 ne sont pas catalysés, contrairement à leurs appellations.

Tous ces mécanismes se font **avec rétention de configuration** du groupe R' provenant de l'alcool, à l'exception de **B**AL2 qui conduit à une inversion de configuration.

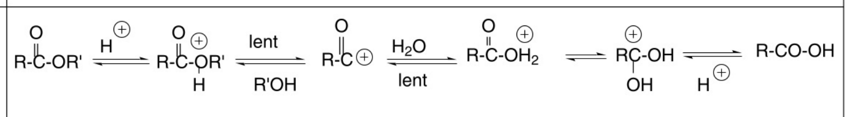
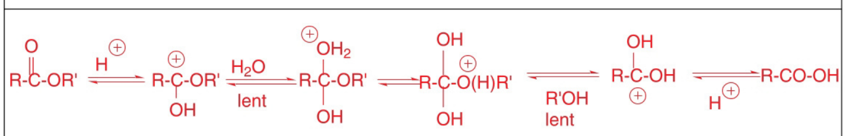
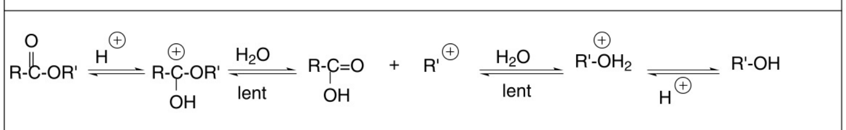
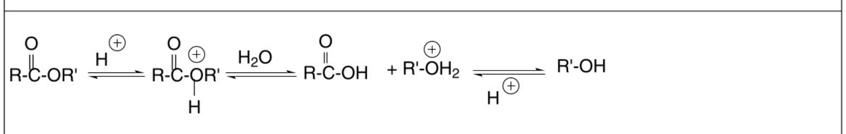
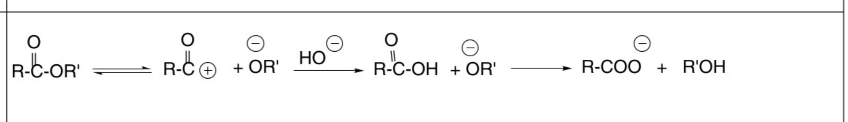
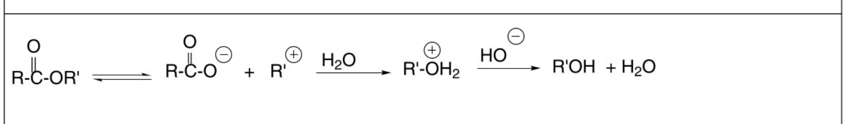
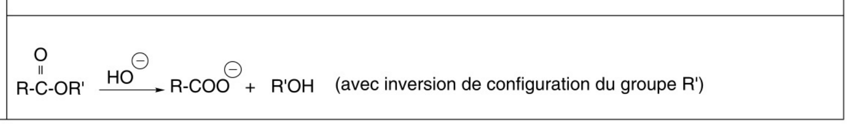
Dénomination Ingold	Type de mécanisme	Cat.	Mécanisme
AAC1 R volumineux	S_N1	$H^{\oplus}$	
AAC2 le plus fréquent en milieu acide	Tétraédre		
AAL1 si R' susceptible de former un carbocation stable	S_N1		
AAL2 (très rare)	S_N2		
BAC1 (jamais observé)	S_N1	$HO^{\ominus}$	
BAC2 le plus fréquent en milieu basique	Tétraédre		
BAL1 si R' susceptible de former un carbocation stable	S_N1		
BAL2 (très rare)	S_N2		

Schéma 8.34

Les mécanismes présentés en milieu acide sont réversibles et correspondent de la droite vers la gauche à des réactions d'estérification.

Les mécanismes les plus fréquents sont AAC2 et BAC2, mécanismes faisant intervenir un intermédiaire tétraédrique, avec attaque de l'oxygène du groupe carbonyle par le proton dans le premier cas, et du carbone du même groupe par l'ion hydroxyde dans le second cas, réaction suivie de la rupture de la liaison entre groupe acyle et OR'.

Le mécanisme **A**AC1 est spécifique de l'hydrolyse des esters dérivés d'acides RCOOH avec R volumineux comme l'acide 2,4,6-triméthylbenzoïque. Ce mécanisme s'applique aussi lorsque l'acide utilisé comme catalyseur est fort comme l'acide sulfurique concentré et que l'ester est un acétate d'alcool primaire ou de phénol.

Si R' est susceptible de former un carbocation stable (groupe tertiaire ou stabilisé par résonance), les mécanismes **A**AL1 et **B**AL1 (seulement en milieu très faiblement basique) sont possibles.

Les anhydrides d'acides sont relativement plus résistants à l'hydrolyse que **les chlorures d'acides** correspondants, toutefois, l'eau les hydrolyse sans catalyseur (schéma 8.35) en un seul acide (dans le cas d'un anhydride simple, $(RCO)_2O$ ou un mélange de deux acides (dans le cas d'un anhydride mixte, RCO-O-COR').

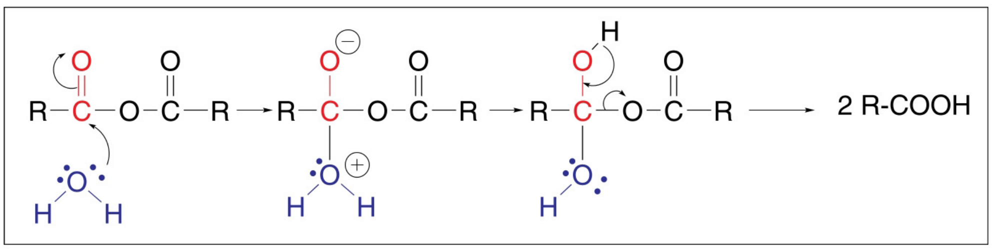


Schéma 8.35

Le mécanisme s'effectue *via* un intermédiaire tétraédrique en milieu neutre, S_N1 en milieu acide, et par un mécanisme faisant intervenir deux intermédiaires tétraédriques en présence d'une base alcaline ou d'une base organique (schéma 8.30).

Les esters des acides inorganiques sont hydrolysés plus ou moins facilement en libérant l'acide et un alcool (schéma 8.36). Si l'acide est fort, comme pour les sulfates d'alkyles, l'hydolyse peut avoir lieu sans catalyseur. Pour les autres esters, la présence d'un acide ou la saponification par la soude ou la potasse permettent l'hydrolyse. Selon les conditions expérimentales, la rupture de liaison s'effectue à différents endroits de la molécule, le plus souvent entre le carbone du groupe R et l'oxygène de R-O, (substitution nucléophile au carbone saturé), et aussi entre atome central (S, P, N...) et OR (substitution nucléophile de S, P, N...).

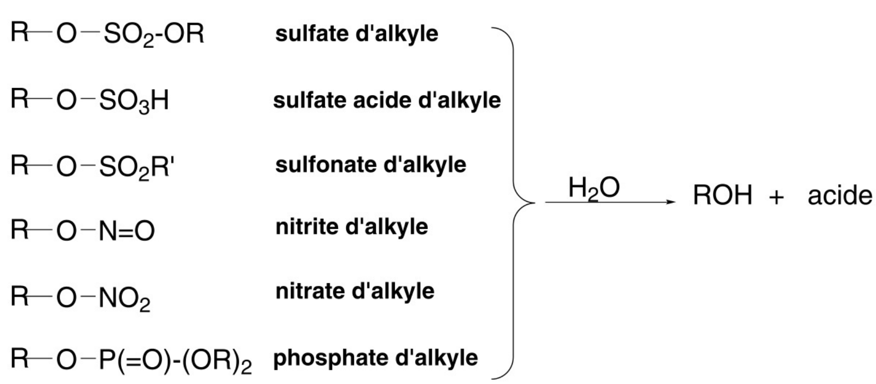


Schéma 8.36

Les sulfonates d'alkyles R-O-SO_2-O-R sont hydrolysés par une substitution nucléophile au carbone, avec rupture de liaison R-O, tandis que les nitrites R-O-N=O sont hydrolysés par une substitution nucléophile à l'azote avec rupture de la liaison N-O.

On pourrait ajouter ici le cas des halogénures d'alkyles RX qui sont les esters d'acides halohydriques ($ROH + HX \rightleftharpoons RX + H_2O$) (§ 8.12d). Leur hydrolyse, et plus particulièrement l'action de la soude, a été traitée lors de la présentation des mécanismes S_N1 et S_N2.

8.1.11c – Des amides

Les amides primaires, **secondaires et tertiaires** sont hydrolysés en acides, et respectivement, ammoniaque, amines primaires et secondaires. La présence d'un catalyseur acide ou basique et un long chauffage sont le plus souvent nécessaires. Les mécanismes proposés sont analogues à ceux décrits pour les esters (schéma 8.34) avec les mêmes remarques pour leurs spécificités. Le plus classique est **B**AC2 en milieu basique, et **A**AC2 en milieu acide avec passage par un **intermédiaire tétraédrique** (schéma 8.37).

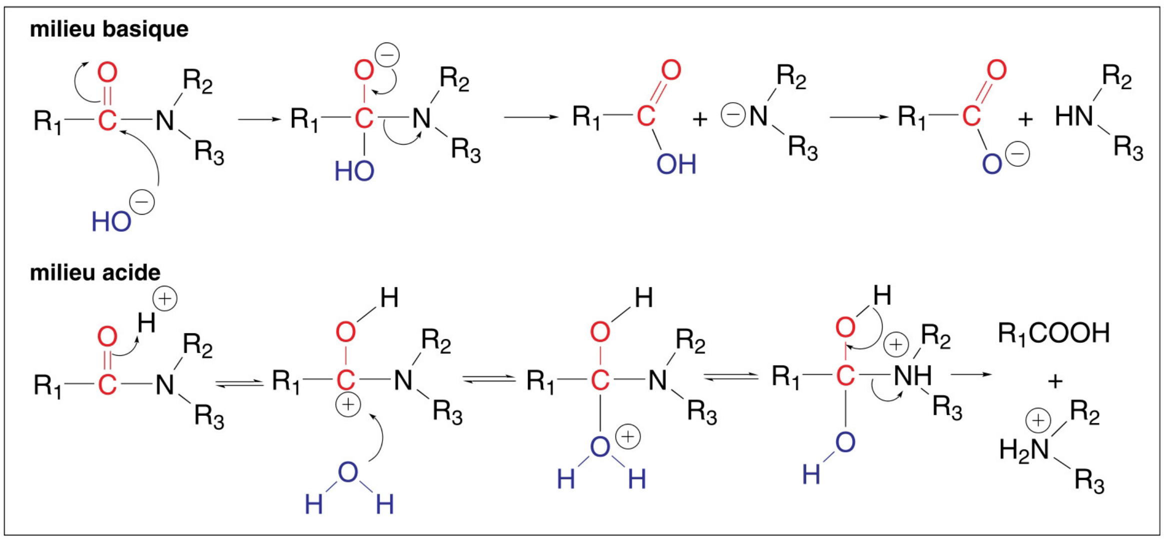


Schéma 8.37

Les mécanismes **A**AL1, **A**AL2, **B**AL1 et **B**AL2 n'ont jamais été observés. Les réactions sont irréversibles en milieux acide et basique en raison de la formation, selon le cas, de sels d'acides, d'ammonium ou d'amines.

Lorsque l'hydrolyse est particulièrement difficile, on peut utiliser le peroxyde de sodium dans l'eau. Dans le cas d'amides primaires, l'action de l'acide nitreux ou du chlorure de nitrosyle les transforme en sels de diazonium qui sont facilement hydrolysés en acides (schéma 8.38).

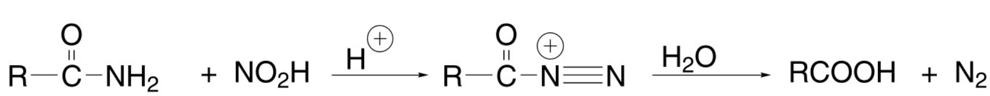


Schéma 8.38

Les sulfonamides R-SO_2-NR_2 résistent à l'hydrolyse alcaline à froid, sauf si le solvant est le HMPT. L'hydrolyse en présence de potasse à chaud est possible. L'hydrolyse acide est plus facile (schéma 8.39).

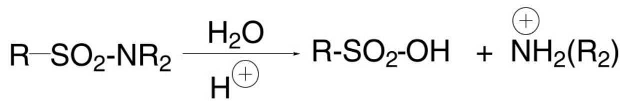


Schéma 8.39

8.1.11d – Les époxydes

Les époxydes ou oxiranes sont des cycles tendus qui s'ouvrent assez facilement par hydrolyse en milieu acide ou basique en formant des glycols ou *vic*-diols. En milieu neutre ou basique (milieu : DMSO), le mécanisme est de type S_N2 (schéma 8.40). Le carbone le moins substitué est celui qui est attaqué par le réactif nucléophile conduisant à une inversion de configuration relative de ce carbone.

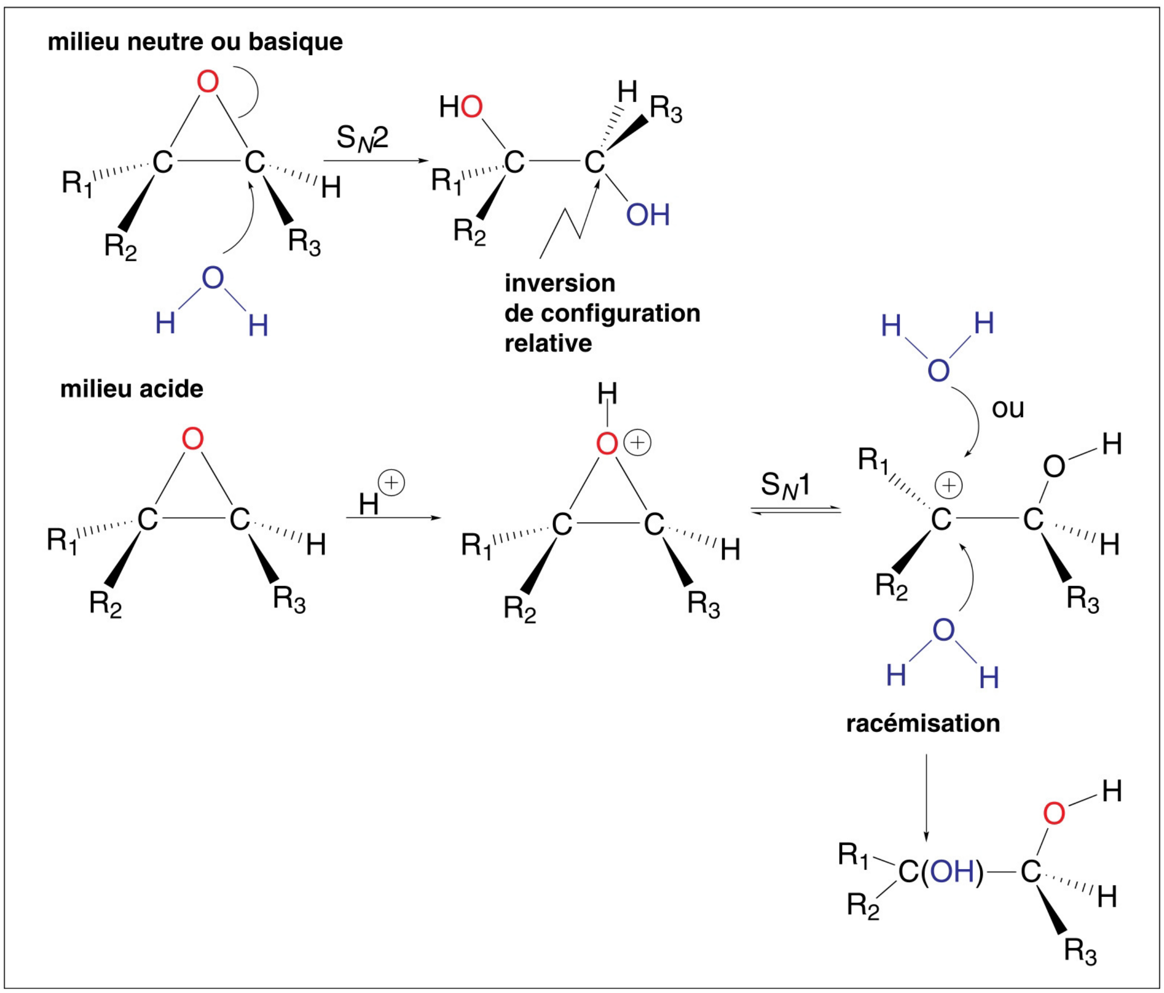


Schéma 8.40

En milieu acide (souvent l'acide perchlorique), le mécanisme S_N1 est théoriquement favorisé (bien que le mécanisme S_N2 soit aussi parfois observé). Le carbone attaqué par l'eau est celui qui permet de former le carbocation le plus stable lors de l'ionisation d'une liaison C-O, donc celui qui est le plus substitué par des groupes alkyles. La formation d'un carbocation intermédiaire conduit à une racémisation du carbone attaqué.

Par une réaction « S_N2 » en milieu acide, l'attaque a lieu sur le carbone le plus substitué. Ce sont donc les conditions expérimentales, acides ou basiques, qui permettent d'orienter l'ouverture de l'époxyde.

8.1.12 – Substitutions nucléophiles par les alcools et alcoolates

8.1.12a – Les halogénures

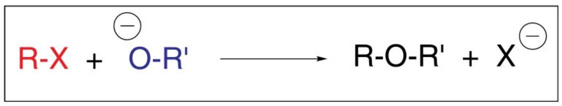


Schéma 8.41

L'action des alcoolates primaires et des phénates sur les halogénures d'alkyles, soit dans l'alcool dont dérive l'alcoolate, soit dans le DMSO, permet la préparation de nombreux éthers symétriques ou dissymétriques (**réaction de *Williamson***) selon un mécanisme S_N2, et quelquefois SET (schéma 8.41). Avec les alcoolates secondaires, les rendements sont faibles, et avec les alcoolates tertiaires, des réactions d'élimination sont les principaux résultats. La réaction peut avoir lieu en ajoutant de la potasse au mélange d'halogénure et d'alcool, dans le DMSO.

Dans le cas des **phénates**, ions ambidents, des réactions d'alkylations des carbones cycliques sont possibles (schéma 8.42).

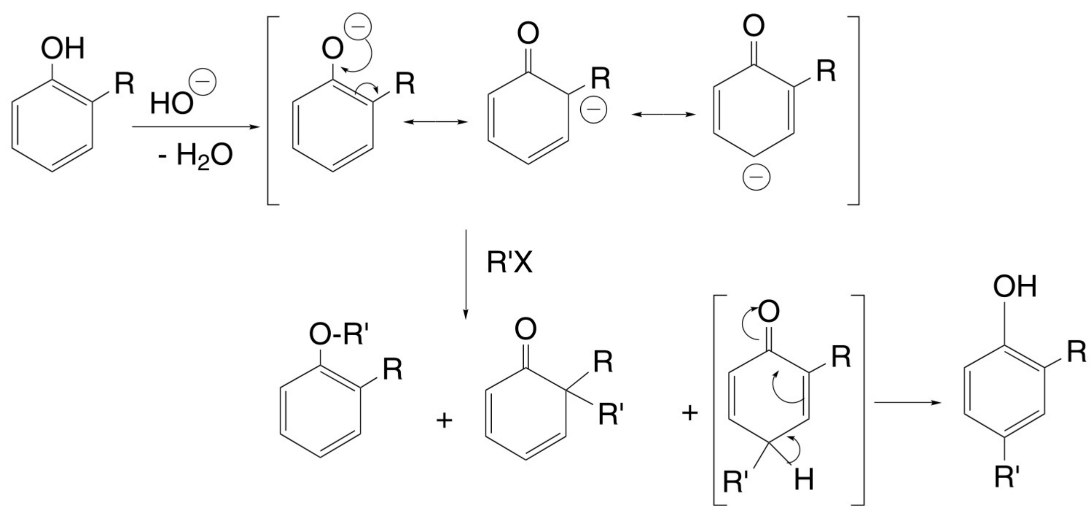


Schéma 8.42

Les halogénures très réactifs comme les halogénures de trityle, Ph_3CX, ou leurs dérivés substitués sur les cycles réagissent directement sur les alcools selon un mécanisme S_N1.

Les *gem*-dihalogénures et les 1,1,1-trihalogénures fournissent par cette réaction, et respectivement, des acétals et des orthoesters (schéma 8.43).

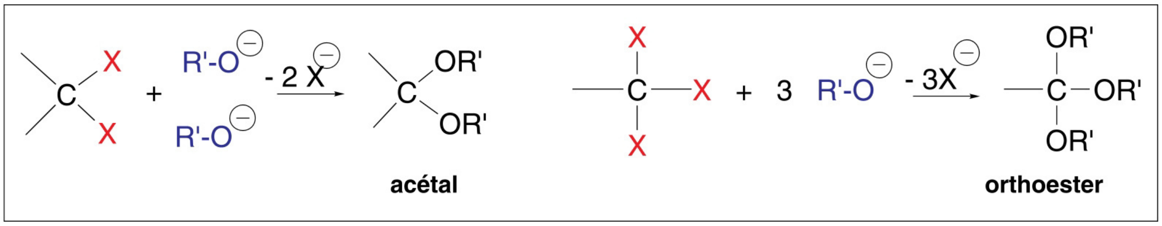


Schéma 8.43

La réaction de *Williamson* a été utilisée pour protéger des alcools : les alcoolates sont traités par le chlorométhyl méthyléther ou le chlorométhyl 2-méthoxyéthyléther (schéma 8.44). Le di-éther (appelé **MOM éther**) ou le tri-éther (appelé **MEM éther**) formé est déprotégé par l'action de l'acide chlorhydrique à chaud.

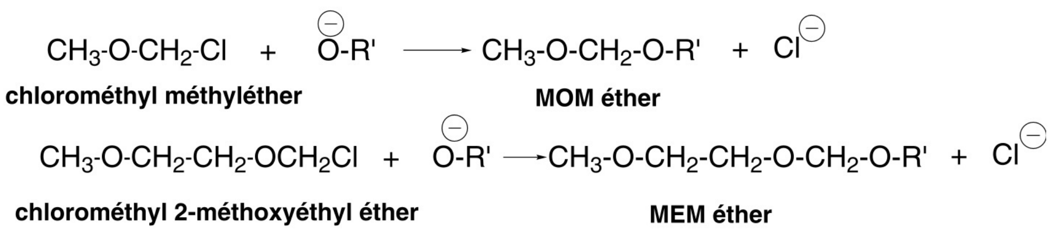


Schéma 8.44

Des analogues soufrés comme les méthylthiométhyl éthers (**MTM éthers**) sont aussi utilisés : la déprotection est alors effectuée par le chlorure mercurique, $HgCl_2$, dans un mélange d'acétonitrile et d'eau.

Une réaction intramoléculaire a lieu avec **les chlorhydrines** qui conduit à la formation des époxydes, en milieu basique (schéma 8.45).

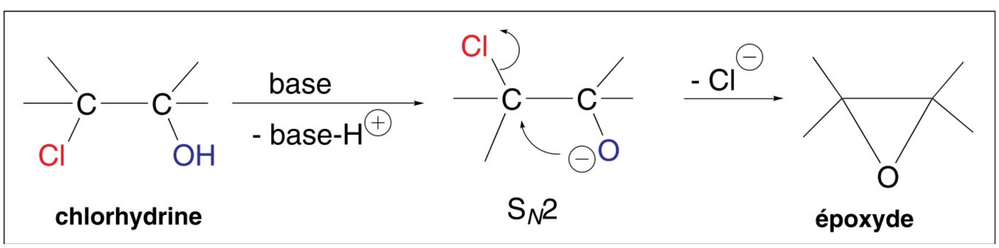


Schéma 8.45

Les halogénures d'acides réagissent directement sur les alcools pour former des esters, soit par un mécanisme S_N1, soit *via* un intermédiaire tétraédrique.

La réaction est très souvent exothermique. Le groupe R peut être primaire, secondaire, tertiaire, ou aromatique. Dans de nombreux cas, une base est ajoutée au milieu pour retenir l'halogénure d'hydrogène libéré dans la réaction (souvent la pyridine qui sert aussi dans ce cas de catalyseur nucléophile, schéma 8.46). Lorsqu'il s'agit de la soude ou de la potasse, la réaction est celle de ***Schotten-Baumann*** (1886).

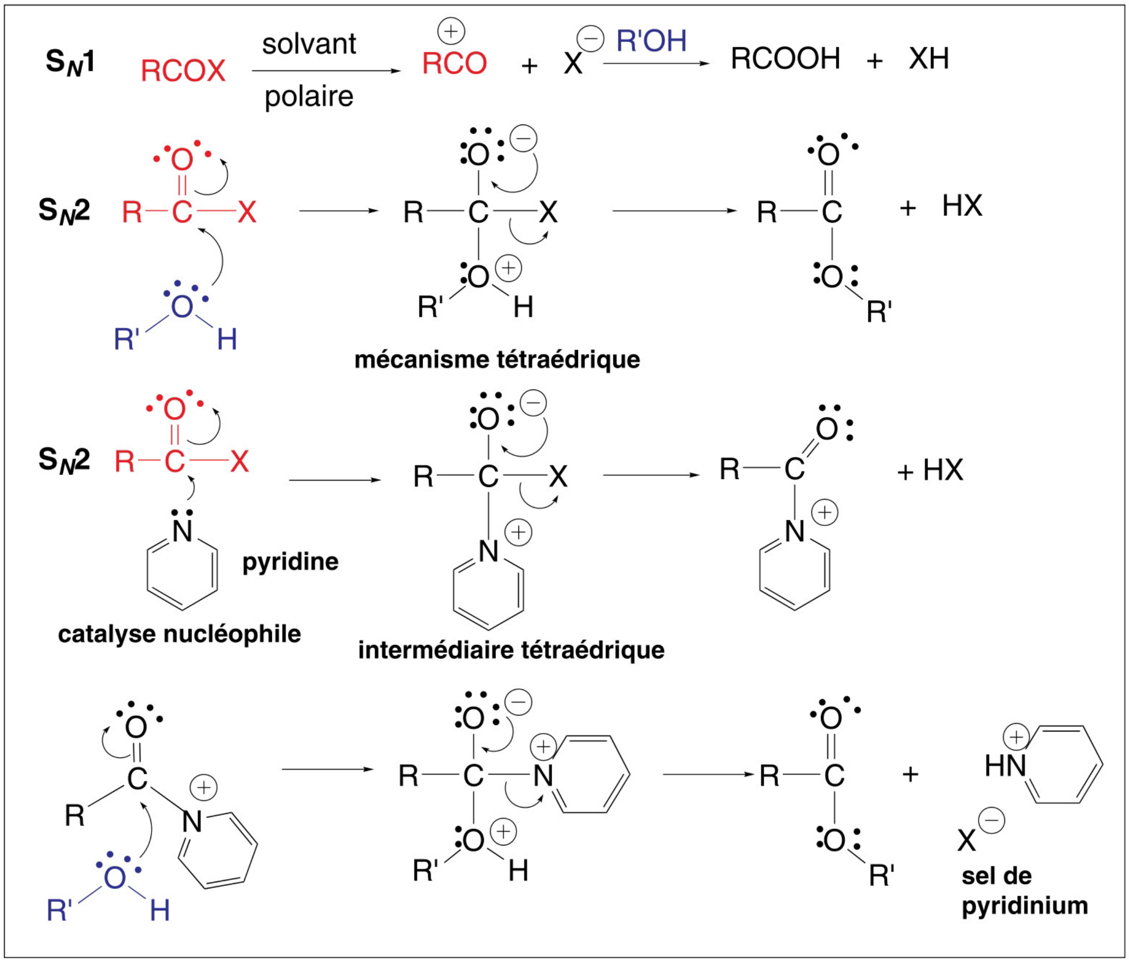


Schéma 8.46

L'utilisation d'alcoolates a lieu lorsque l'un des groupes R ou R', ou les deux, est (ou sont) très encombré(s).

Le phosgène réagit sur les alcools en fournissant d'abord des chloroformiates, puis, si l'alcool est en excès, des carbonates (schéma 8.47).

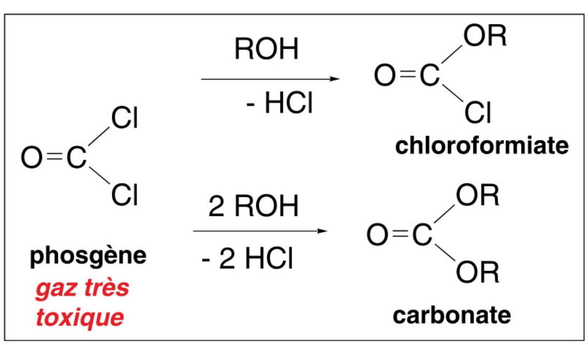


Schéma 8.47

Certains composés se comportent comme le phosgène, par exemple, **le *N,N'*-carbonyldiimidazole,** car l'imidazole a un très fort caractère électroattracteur -*I*, comparable à celui du chlore. C'est un solide plus facile à utiliser que le phosgène qui est un gaz à température ordinaire.

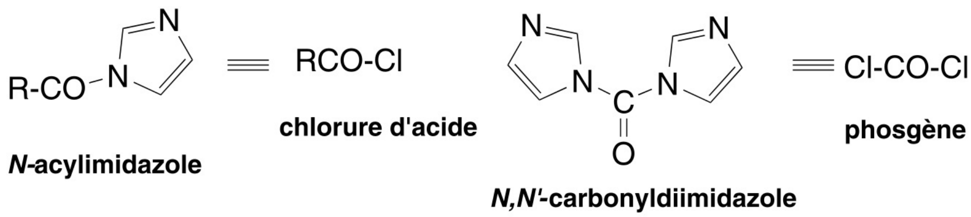


Figure 8.4

De même**, les *N*-acylimidazoles** ont un comportement proche de celui des chlorures d'acides : ils les remplacent dans de nombreuses réactions, et en particulier, la formation d'esters par réactions avec les alcools (figure 8.4).

Les chlorures de sulfonyles R-SO_2Cl réagissent avec les alcools, et plus facilement avec les alcools primaires, en présence d'une base (souvent la pyridine qui agit comme un catalyseur nucléophile), pour former des esters sulfoniques, R-SO_2-OR' : c'est la principale méthode de leur préparation (schéma 8.48).

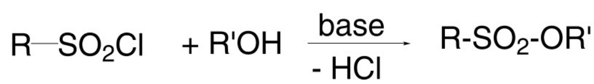


Schéma 8.48

Les acides sulfoniques sont aussi transformés en esters sulfoniques par l'action des orthoformiates, sans solvant.

8.1.12b – Les alcools

Lorsqu'un alcool est traité à chaud par une **faible quantité d'acide sulfurique**, il se forme un éther. **Les alcools primaires** suivent plutôt un mécanisme S_N2 et les alcools tertiaires, un mécanisme S_N1 qui est souvent en forte compétition avec un mécanisme d'élimination conduisant à un alcène. **Les alcools secondaires** peuvent suivre l'un ou l'autre mécanisme (schéma 8.49).

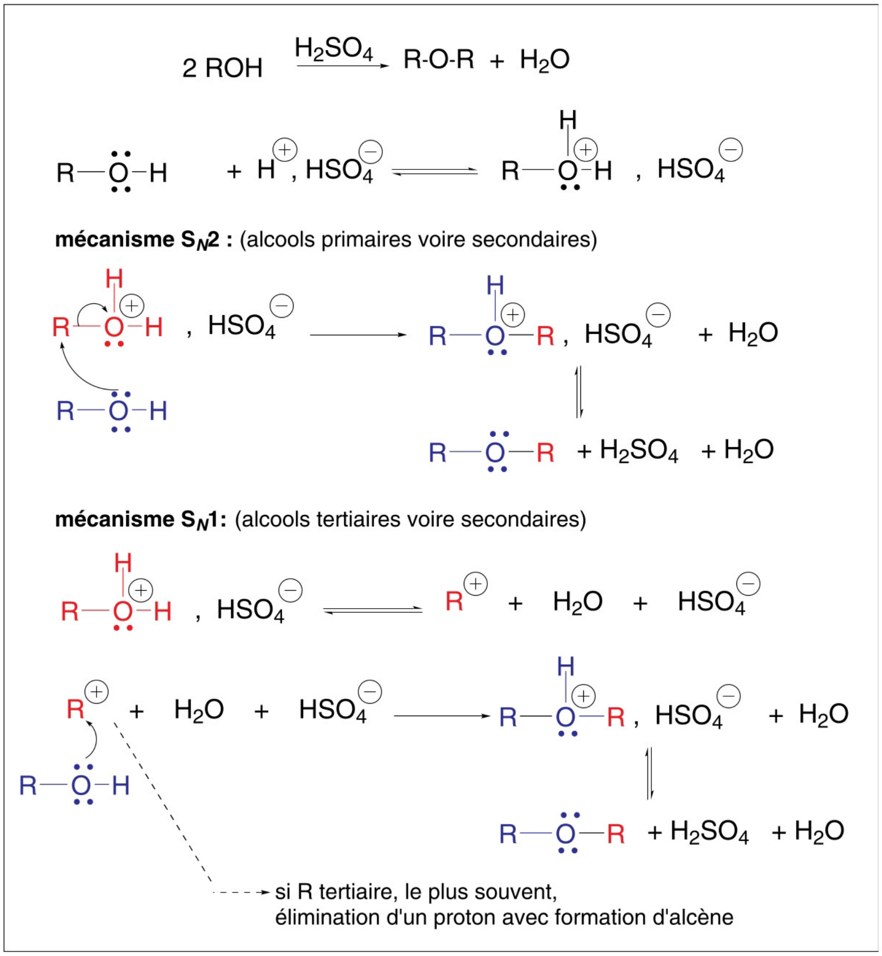


Schéma 8.49

Une autre réaction possible est la formation intermédiaire d'un sulfate acide d'alkyle par attaque de l'alcool protoné par l'ion HSO_4^-, présent dans le milieu (**A**) (schéma 8.50). Ce composé est ensuite attaqué par une seconde molécule d'alcool pour former l'éther. Là encore, les deux mécanismes S_N1 et S_N2 sont possibles (**B**).

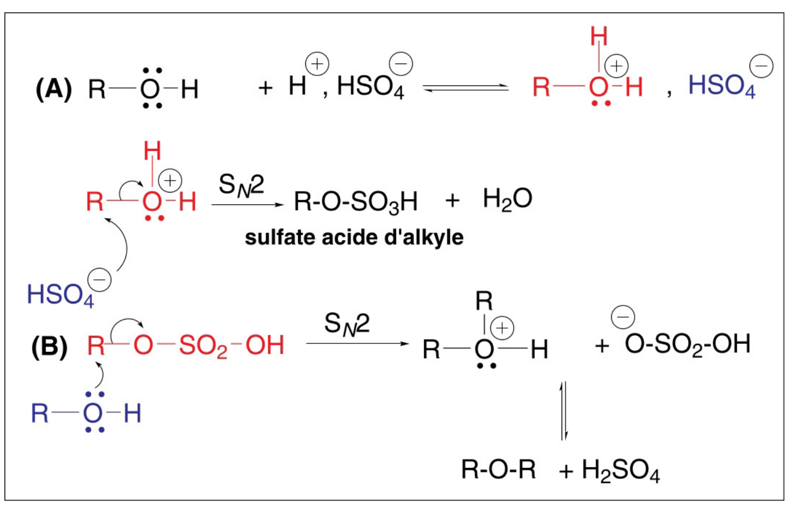


Schéma 8.50

Si **la quantité d'acide est augmentée** (un équivalent d'acide pour deux équivalents d'alcool) et les conditions expérimentales adéquates (en particulier, le chauffage), un sulfate d'alkyle, SO_4R_2 peut être produit à la place de l'éther ou du sulfate acide d'alkyle (schéma 8.51).

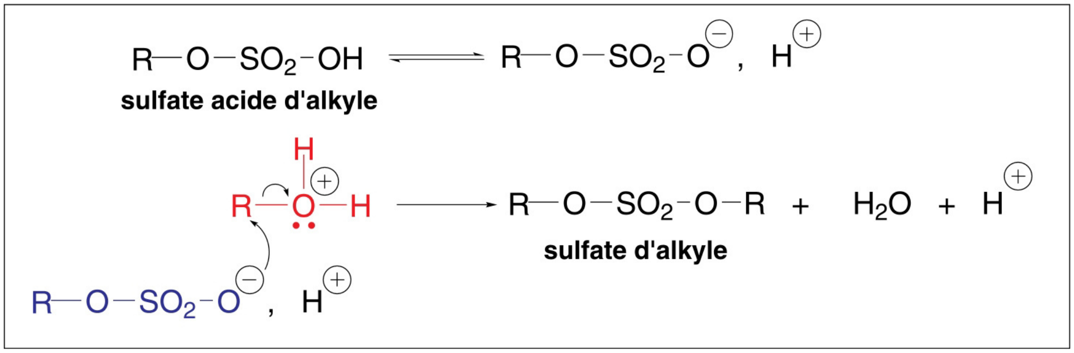


Schéma 8.51

L'action d'un alcoolate alcalin sur un sulfate d'alkyle conduit à un éther par une réaction de substitution nucléophile (schéma 8.52). Le sulfate de méthyle permet la méthylation très facile des alcoolates, des phénates et de nombreux autres composés comme les amines primaires ou secondaires (il remplace souvent l'iodure de méthyle dans ces réactions).

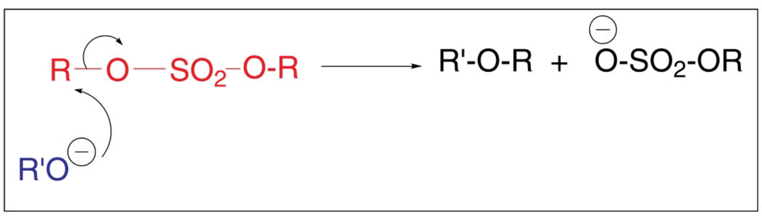


Schéma 8.52

Si un mélange d'alcools autres que tertiaires est mis en présence d'acide sulfurique en faible proportion, trois éthers sont produits, deux symétriques et un dissymétrique.

La dicyclohexylcarbodiimide (DCC) permet aussi la déshydratation de deux molécules d'alcool pour former un éther, à côté de dicyclohexylurée (DCU) (schéma 8.53), selon un mécanisme proche de celui de l'estérification en présence de ce réactif (§ 8.1.12d).

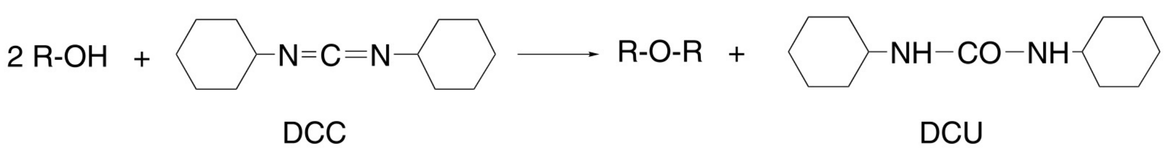


Schéma 8.53

Les éthers méthylés résultent aussi d'une réaction S_N1 ou S_N2 entre le diazométhane et un alcool, à chaud, en présence ou non de HBF_4 comme catalyseur (schéma 8.54).

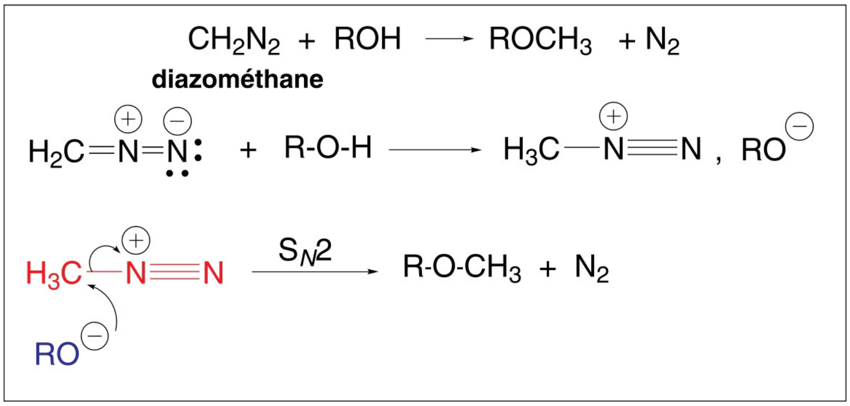


Schéma 8.54

Les 1,4-, 1,5- et 1,6-diols donnent lieu à une réaction intramoléculaire qui conduit à des hétérocycles monooxygénés à 5, 6, ou 7 chaînons (en présence d'un catalyseur acide, le Nafion-H, résine perfluorée acide (commercialisée sous forme de sel de potassium) (schéma 8.55).

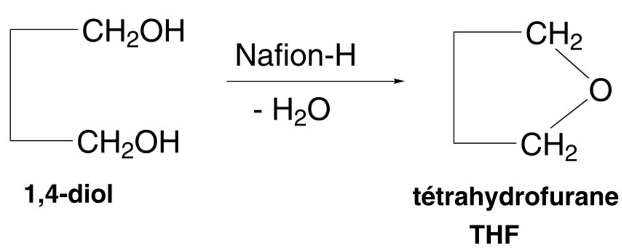


Schéma 8.55

8.1.12c – Les éthers et époxydes

L'action d'un alcool sur **un groupe éther** ou **transéthérification** (passage d'un éther à un autre) est une réaction équilibrée qui a lieu surtout avec les acétals, lesquels réagissent facilement avec les 1,2-diols pour former des 1,3-dioxolanes (schéma 8.56). La distillation de l'alcool dont dérive l'acétal, sitôt formé, permet de déplacer l'équilibre vers la droite.

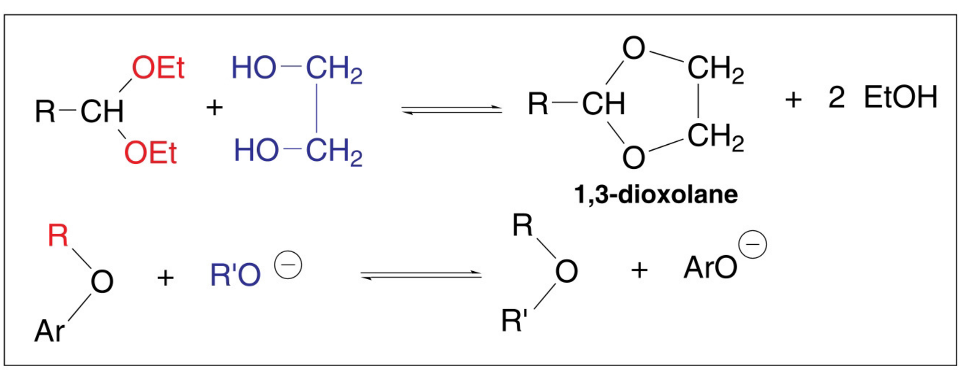


Schéma 8.56

L'action d'un alcoolate sur un alkyl aryl éther permet aussi une transéthérification.

En raison de la tension de cycle, **les époxydes ou oxiranes** sont ouverts par l'action des alcoolates ou des alcools (mécanismes S_N1 ou S_N2) pour former des β-hydroxy éthers (schéma 8.57). La réaction peut aussi avoir lieu en milieu acide, ou catalysée par l'alumine Al_2O_3. Les aziridines réagissent de manière analogue, en milieu acide, en formant des β-amino éthers.

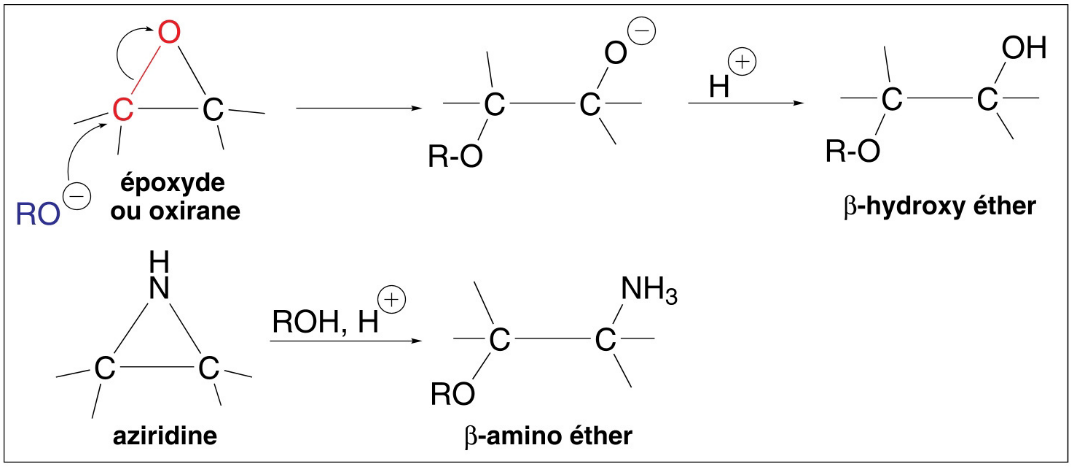


Schéma 8.57

8.1.12d – Les acides

La réaction des acides sur les alcools primaires et secondaires ou **estérification** est une réaction équilibrée qui est l'inverse de la réaction d'hydrolyse présentée au § 8.1.11b.

Les mécanismes sont donc les mêmes. Celui présenté dans le schéma 8.58 est le plus classique (*via* un intermédiaire tétraédrique).

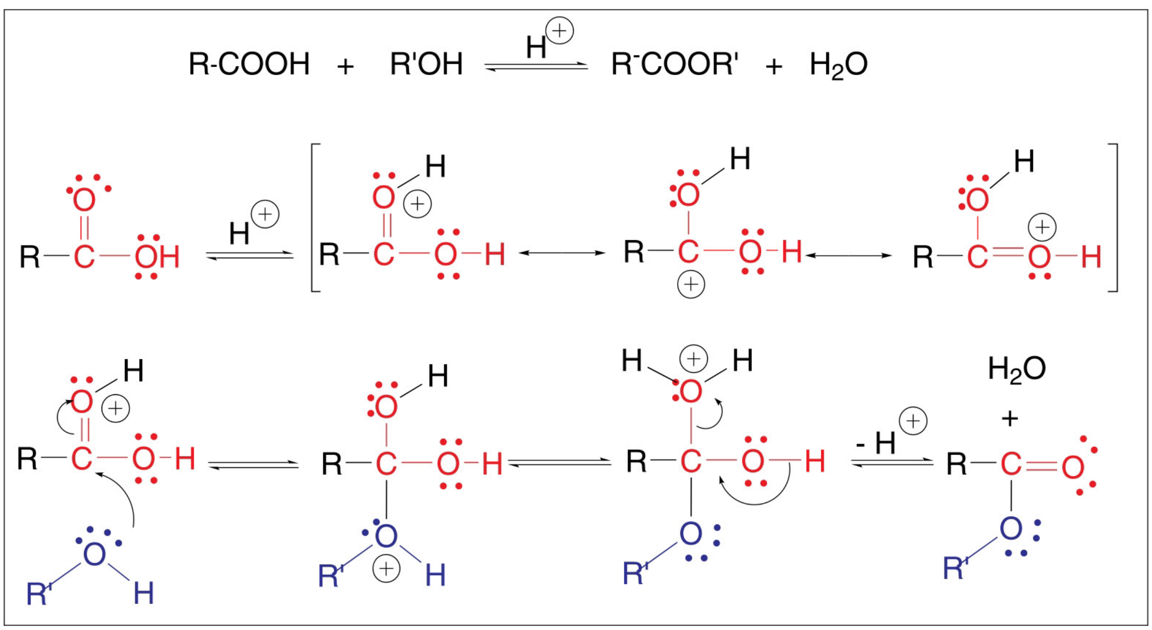


Schéma 8.58

La catalyse est acide (H_2SO_4 ou acide *p*-toluènesulfonique, TsOH, acide organique fort soluble dans de nombreux solvants). La présence de ce catalyseur est inutile pour certains acides très réactifs comme l'acide trifluoroacétique, CF_3COOH, ou l'acide formique, HCOOH.

Les alcools tertiaires en présence d'acide fort forment des carbocations qui perdent un proton pour former des alcènes (réaction d'élimination).

Les phénols réagissent difficilement et il est préférable de préparer les esters phénoliques à partir des chlorures d'acides (§ 8.1.12a).

Afin de déplacer l'équilibre de cette réaction vers la droite, et en raison de la loi d'action de masse, plusieurs méthodes sont utilisées :

→ Mettre un large excès d'un des deux réactifs : le plus souvent, il s'agit de l'alcool.

→ Éliminer l'eau formée dans le milieu réactionnel : on peut, soit l'extraire par une distillation azéotropique (voir la note ci-dessous) ce qui est possible avec l'éthanol et les alcools plus lourds mais pas avec le méthanol (point d'ébullition trop faible), soit, si la quantité d'eau n'est pas trop importante, ajouter au milieu un déshydratant ou un composé qui retient l'eau comme les tamis moléculaires (solides insolubles dans les solvants organiques et qui contiennent des cavités dont les dimensions ne peuvent contenir et retenir que des molécules de tailles proches, par exemple l'eau, mais pas un alcool, de volume plus élevé).

Note : **un azéotrope** est **un mélange en phase vapeur** constitué de plusieurs composés en proportions bien définies. Il ne se forme que durant la distillation de ces composés **et se comporte comme un corps pur** en ayant un point d'ébullition constant. Il existe jusqu'à ce que l'un de ces constituants soit épuisé dans le mélange liquide en cours de distillation. Il peut alors se former un nouvel azéotrope de constitution différente. Par exemple, l'eau, le benzène et l'éthanol forme un azéotrope qui bout à 65 °C, ce qui permet d'extraire l'eau présente dans l'éthanol (Eb : 78 °C) si on lui ajoute du benzène, et ainsi d'obtenir de l'alcool quasiment anhydre par distillation du mélange. Si la quantité de benzène ajouté est trop élevée, il se forme ensuite un azéotrope éthanol-benzène, avant que l'éthanol, seul, quasi absolu (à 99,99°) distille.

→ Extraire l'ester par distillation, si son point d'ébullition est suffisamment faible.

Lorsque les quantités d'acide sont très faibles ou la réaction d'estérification classique difficile, on prépare souvent les esters correspondants par une méthode qui fait intervenir le **dicyclohexylcarbodiimide** (DCC) (schéma 8.59) et qui permet d'obtenir les esters avec d'excellents rendements. Le DCC joue à la fois le rôle d'activateur du groupe carbonyle de l'acide, et celui de déshydratant.

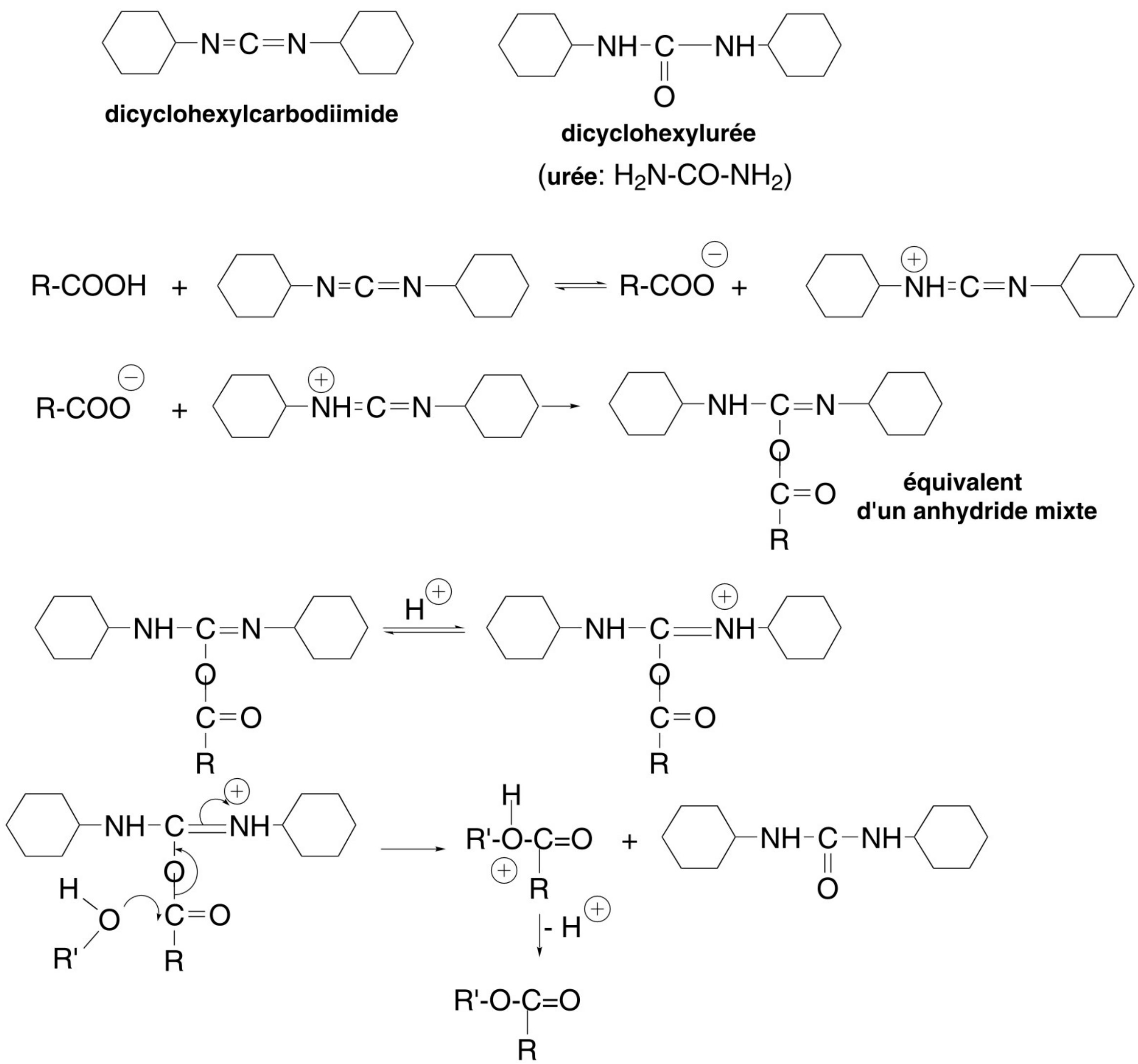


Schéma 8.59

Le DCC réagit d'abord avec l'acide pour former une molécule analogue à un anhydride mixte ce qui active le groupe carbonyle provenant de l'acide (d'autant plus que le groupe imino est protoné) et rend l'attaque du nucléophile, l'alcool dans ce cas, particulièrement aisée. L'eau provenant de l'estérification est captée par le DCC et se retrouve entièrement dans la dicyclohexylurée (DCU), composé insoluble dans la plupart des solvants et qui peut donc être filtrée. De nombreuses autres méthodes existent.

Ce mécanisme peut conduire à des amides si le nucléophile est une amine primaire (la présence d'un acide dans ce cas n'est pas nécessaire).

D'autres méthodes plus complexes permettent de rendre l'estérification plus aisée : elles dépassent le cadre de cet ouvrage.

Les γ- et δ-hydroxy acides forment **des lactones** par estérification intramoléculaire en milieu acide (schéma 8.60).

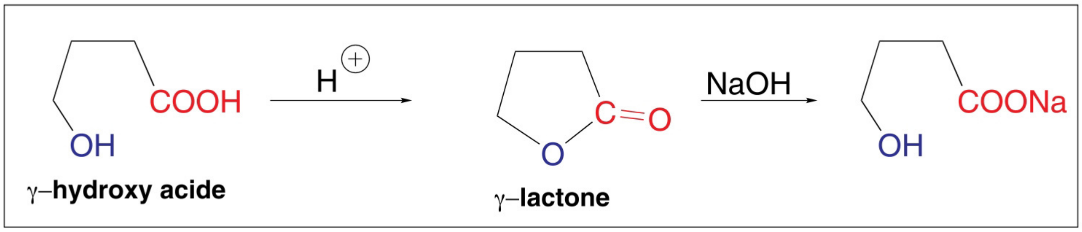


Schéma 8.60

Cette simple réaction n'est pas applicable à d'autres hydroxy acides car elle conduit alors à des polymères (polyesters) par réactions intermoléculaires. Toutefois, les **ε-hydroxyacides** peuvent être cyclisés en effectuant la réaction à très haute dilution, ce qui diminue les possibilités de réactions intermoléculaires.

Les β-lactones sont préparées à partir de solutions aqueuses de sels alcalins de β-chloro acides, agitées dans du chloroforme (**A**) (schéma 8.61). Elles peuvent aussi résulter de l'action d'un cétène sur un composé carbonylé : la β-propiolactone appelée β-lactone résulte de l'action du cétène sur le méthanal (**B**).

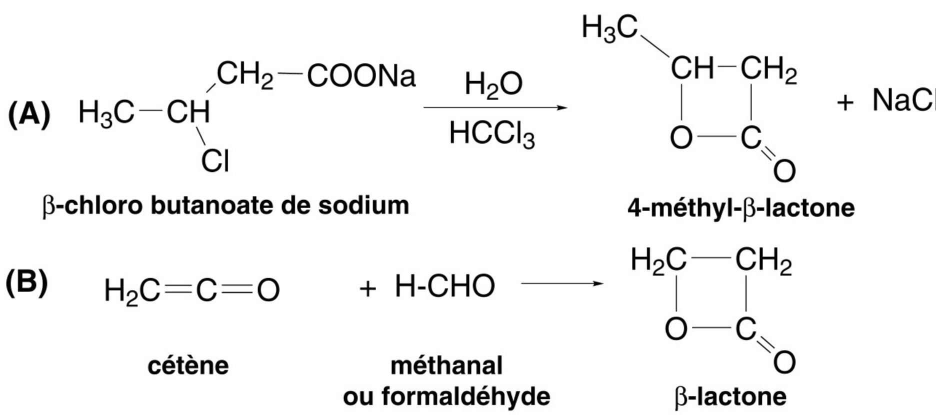


Schéma 8.61

Les esters d'acides inorganiques peuvent être préparés par des réactions très variées. Les nitrites d'alkyles, R-O-NO, isomères des nitroalcanes, sont obtenus en ajoutant un acide minéral fort comme l'acide chlorhydrique ou sulfurique, concentré, à une solution hydro-alcoolique de nitrite de sodium. Ils sont obtenus aussi par une réaction entre un alcool et un autre nitrite d'alkyle (schéma 8.62), ce qui est équivalent à une transestérification (§ 8.1.12f).

$$NO_2Na + HCl + ROH \longrightarrow R\text{-}O\text{-}N{=}O + NaCl + H_2O$$

$$R\text{-}ON{=}O + R'OH \rightleftharpoons R'\text{-}O\text{-}N{=}O + R\text{-}OH$$

Schéma 8.62

Les sulfates acides d'alkyles ou monoesters d'acide sulfurique R-O-SO_3H sont obtenus en traitant les alcools par l'anhydride sulfurique, l'acide sulfurique (schéma 8.50), ou l'acide chlorosulfonique, HSO_3Cl, entre autres.

Les sulfates d'alkyles, RO-SO_2-OR, résultent de diverses réactions selon leur nature dont l'une consiste à chauffer un alcool primaire en présence d'acide sulfurique (schéma 8.51).

Le sulfate de méthyle est obtenu par distillation du sulfate acide de méthyle formé par réaction de l'acide sulfurique sur le méthanol (**A,** schéma 8.63).

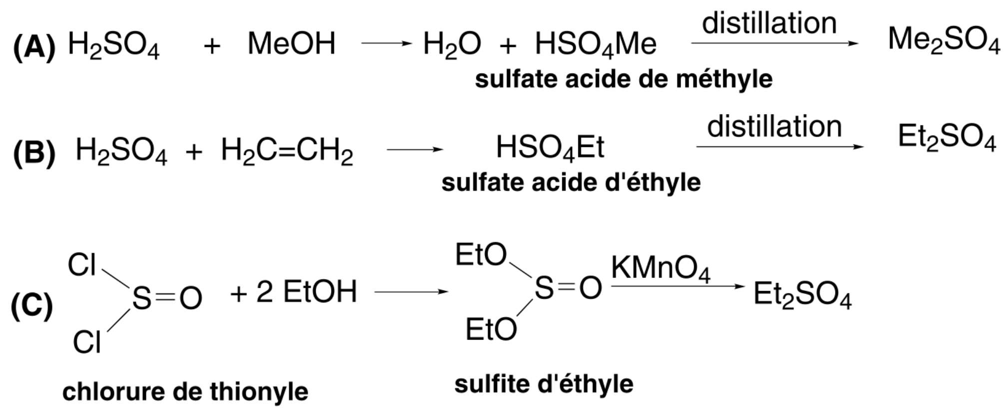


Schéma 8.63

Le sulfate d'éthyle peut être préparé comme le sulfate de méthyle, mais aussi par addition d'acide sulfurique à l'éthylène (**B**) ou par réaction d'oxydation du sulfite d'éthyle par le permanganate de potassium (**C**). Le sulfite d'éthyle, $(RO)_2SO$, résulte lui-même de l'action du chlorure de thionyle, $SOCl_2$, sur un alcool. Cette dernière méthode est aussi appliquée aux alcools plus lourds.

Les phosphates d'alkyles, PO_4R_3, sont obtenus par action de l'oxychlorure de phosphore $POCl_3$ sur les alcools en présence de pyridine (schéma 8.64).

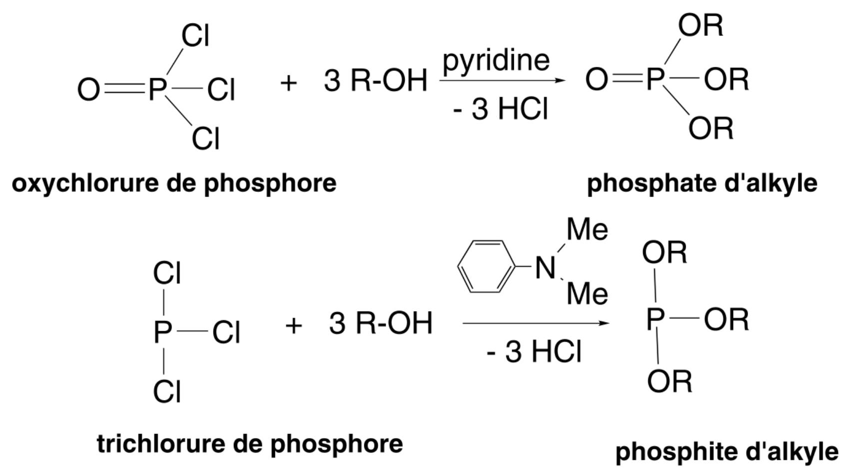


Schéma 8.64

Les trialkyl phosphites, $(RO)_3P$, résultent de la réaction du trichlorure de phosphore sur les alcools en présence d'une amine tertiaire comme la *N,N*-diméthylaniline.

Les halogénures d'alkyles sont aussi des esters d'acides inorganiques, les acides hydrohalogénés. Ils sont préparés le plus souvent par action de ces acides sur les alcools.

L'acide chlorhydrique réagit avec les alcools primaires et secondaires en présence de chlorure de zinc comme catalyseur (schéma 8.65). La réaction suit un mécanisme S_N1. Il se forme un sel au sens de *Lewis*, qui, sous l'action du solvant (l'alcool), est ionisé en

libérant un carbocation (qui peut se réarranger s'il est secondaire) qui réagit avec Cl⁻ (**A**). Si la concentration de chlorure de zinc est très faible, le mécanisme devient S_N2 et aucun réarrangement n'est possible (**B**).

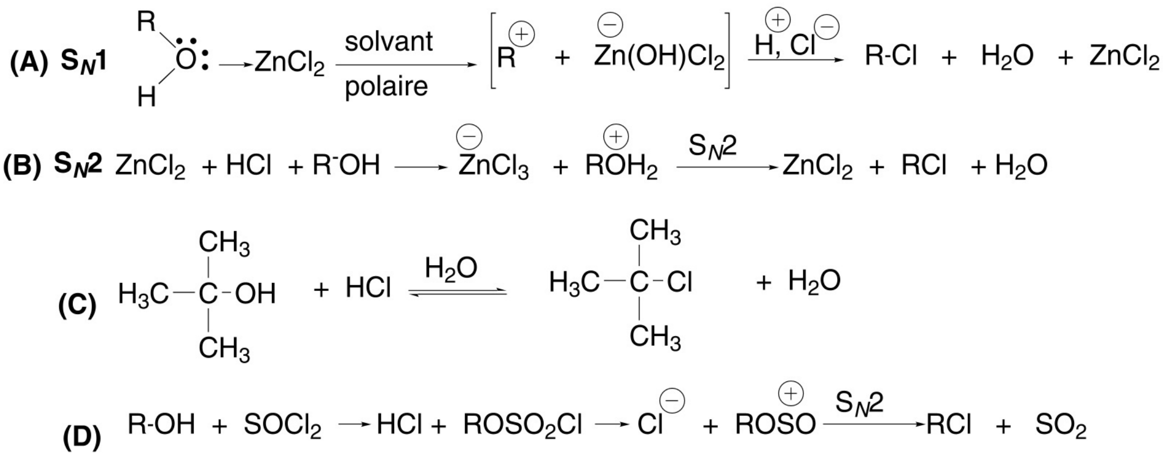


Schéma 8.65

L'acide chlorhydrique concentré forme des chlorures d'alkyles tertiaires avec les alcools tertiaires sans catalyseur (**C**). Les alcools traités par le chlorure de thionyle en présence ou non de pyridine forment des chlorures d'alkyles (**D**). Il en est de même de PCl_5, PCl_3, $POCl_3$ entre autres.

Les bromures d'alkyles sont préparés par action de l'acide bromhydrique (48 %), en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique pour les alcools primaires et sans catalyseur pour les alcools secondaires et tertiaires (qui pourraient être déshydratés en alcènes en sa présence) (schéma 8.66).

$$\text{R-OH} + \text{HBr} \longrightarrow \text{RBr} + H_2O$$

Schéma 8.66

L'action de PBr_3 (formé *in situ* par action du brome sur le phosphore) permet aussi le passage à RBr mais il existe dans ce cas des possibilités de réarrangements pour les alcools secondaires.

Les iodures d'alkyles sont obtenus par réaction de l'acide iodhydrique (57 %) sur les alcools, sans catalyseur. Ils sont mieux préparés par action d'iodures alcalins sur les alcools à l'ébullition en présence d'acide phosphorique à 96 % (schéma 8.67).

$$\text{R-OH} + \text{HBr} \longrightarrow \text{RBr} + H_2O$$

$$\text{R-OH} + \text{IH} \longrightarrow \text{RI} + H_2O$$

$$3\ \text{R-OH} + 3\ \text{INa} + H_3PO_4 \longrightarrow 3\ \text{RI} + PO_4Na_3 + 3\ H_2O$$

Schéma 8.67

Les fluorures d'alkyles ne résultent pas de l'action de l'acide fluorhydrique sur les alcools mais de celle du tétrafluorure de soufre, SF_4, ou mieux encore de celle du trifluorure de diéthylaminosulfure, Et_2NSF_3, (DAST).

De nombreuses autres méthodes existent pour la préparation d'halogénures d'alkyles, en particulier, par addition d'halogénures d'hydrogène sur les alcènes (§ 9.1.4a et 6.12.5d).

8.1.12e – Les anhydrides d'acides

Comme les chlorures d'acides, **les anhydrides d'acides** réagissent avec les alcools, mais ils sont moins réactifs ce qui nécessite l'emploi de catalyseurs acides, d'acides de *Lewis* ou de base comme la 4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (dans ce cas, il s'agit d'une catalyse de type nucléophile) (schéma 8.68).

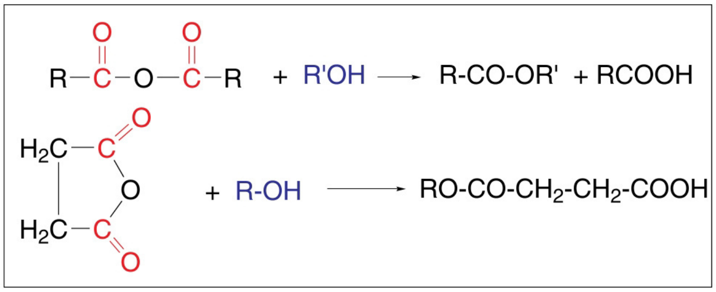


Schéma 8.68

Les anhydrides cycliques sont ouverts à chaud par un équivalent d'alcool pour former un monoester du diacide correspondant (schéma 8.69).

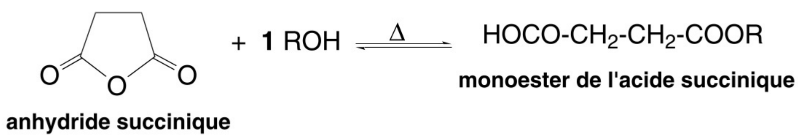


Schéma 8.69

8.1.12f – Les esters carboxyliques

Cette réaction équilibrée est nommée **transestérification**. C'est une réaction qui s'apparente à celle de l'hydrolyse des esters. Le mécanisme passe par un intermédiaire tétraédrique (schéma 8.70). Si R' est tertiaire, la réaction est difficile.

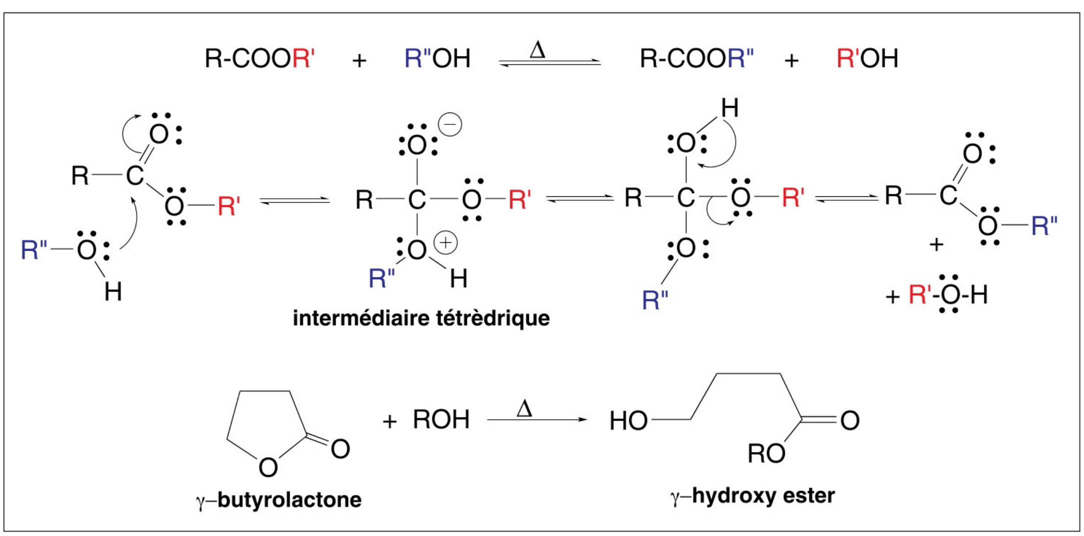


Schéma 8.70

Le plus souvent R''OH représente un alcool à point d'ébullition élevé tandis que R' est méthyle ou éthyle. La différence des points d'ébullition entre R''OH et R'OH permet alors d'extraire du milieu R'OH par distillation ce qui favorise le déplacement de l'équilibre vers la droite.

Les lactones peuvent donner lieu à cette réaction qui conduit à des hydroxy esters.

8.1.12g – Les sulfonamides

Les sulfonamides *N,N*-disubstitués réagissent avec les alcools en présence d'une base pour former des sulfonates. Les phénols donnent lieu à cette réaction y compris avec les **sulfonamides non *N*-substitués** (schéma 8.71).

$$\text{R-SO}_2\text{-N(R')}_2 + \text{R''OH} \xrightarrow{\text{base}} \text{R-SO}_2\text{-OR''} + \text{HNR'}_2$$

Schéma 8.71

8.1.13 – Substitutions nucléophiles par les acides et leurs sels

8.1.13a – Les halogénures

La réaction des halogénures sur les sels de sodium, potassium, argent, césium des acides organiques dans le HMPA est une excellente méthode de synthèse des esters (schéma 8.72). Toutefois, les halogénures tertiaires ou très encombrés ne permettent pas cette réaction. Le mécanisme est S_N2.

$$\text{RX} + \text{R'-COONa} \xrightarrow{\text{HMPA}} \text{RCOOR'} + \text{NaX}$$

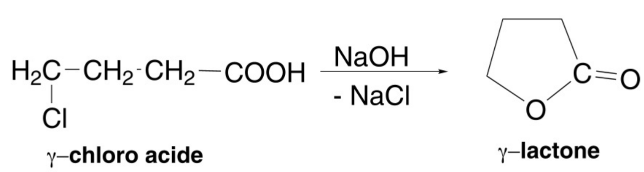


Schéma 8.72

Par contre, lorsque la réaction est effectuée dans un solvant protique, le mécanisme est S_N1 : elle n'est alors possible qu'avec des halogénures très réactifs, allyliques ou benziliques.

Les γ- et δ-lactones peuvent être préparées par action de la soude sur un γ- ou δ-halogéno acide.

La catalyse par transfert de phase est souvent appliquée à cette réaction : le benzène (ou le toluène) est alors le solvant non miscible à l'eau et la réaction a lieu en présence d'une base, le DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) (figure 8.5).

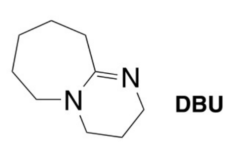


Figure 8.5

Les chlorures d'acides réagissent avec les sels alcalins ou d'argent d'acides carboxyliques pour former des anhydrides (schéma 8.73).

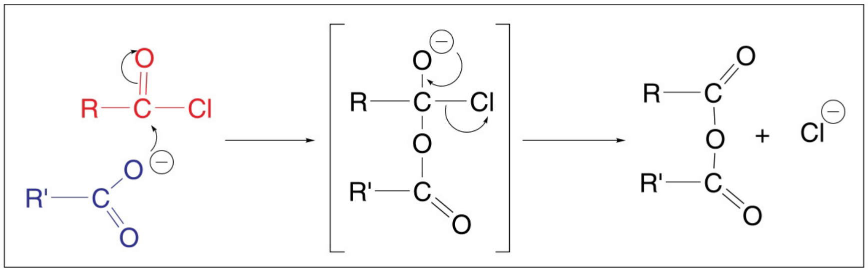


Schéma 8.73

La réaction se fait aussi en présence d'une base organique comme la pyridine ou la triéthylamine (catalyse nucléophile), mais dans ce cas, l'acide libre est mis en réaction. Il se forme un sel qui réagit avec le chlorure d'acide.

Les chlorures d'acides résultent d'une réaction de substitution nucléophile entre un acide et le chlorure de thionyle, $SOCl_2$, le trichlorure de phosphore, PCl_3, ou le pentachlorure de phosphore, PCl_5. C'est leurs méthodes de préparation les plus courantes (schéma 8.74).

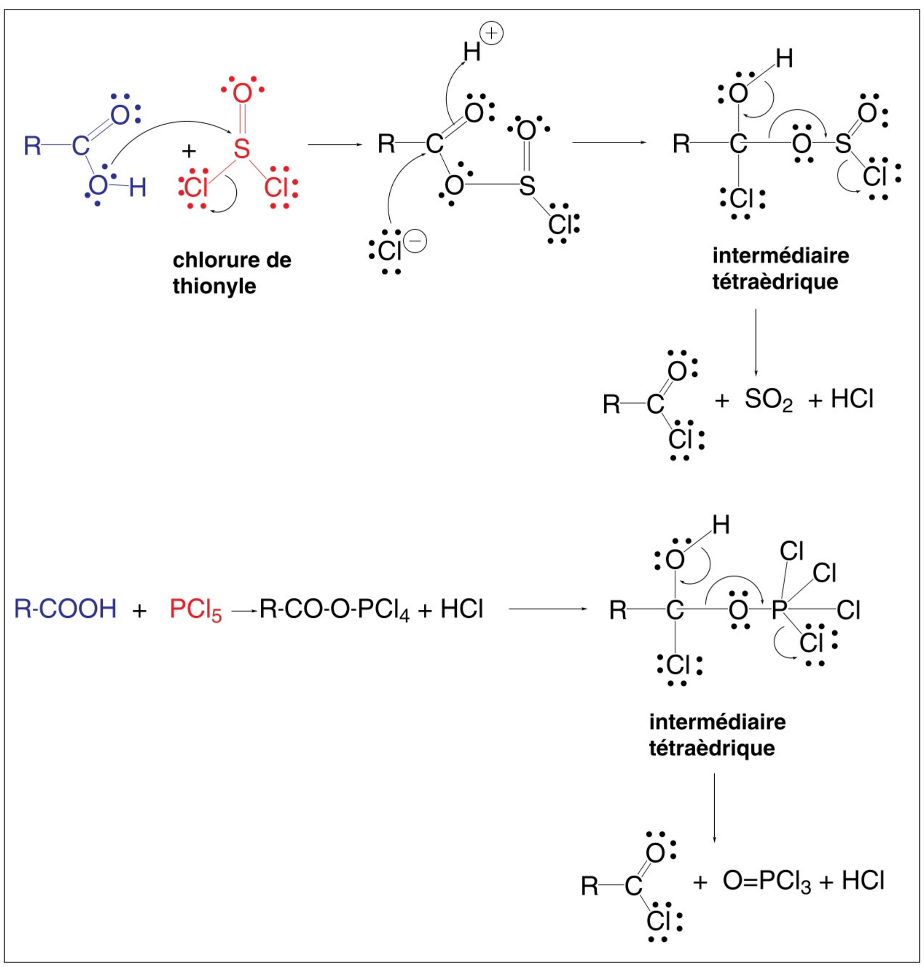


Schéma 8.74

On peut aussi faire réagir l'acide sur la triphénylphosphine en présence de tétrachlorure de carbone ce qui est une méthode plus douce que les précédentes (schéma 8.75).

$$\text{R-COOH} + Ph_3P + CCl_4 \longrightarrow \text{R-COCl} + Ph_3PO + HCCl_3$$

Schéma 8.75

Des réactions d'échanges peuvent exister entre un acide et un chlorure d'un autre acide (*via* un anhydride d'acide) : le chlorure d'oxalyle, $(COCl)_2$, est particulièrement indiqué dans ce cas, dans la mesure ou l'acide oxalique formé est décomposé, dans les conditions de la réaction, en oxyde de carbone et anhydride carbonique, ce qui oriente la réaction vers la droite (schéma 8.76).

$$\text{RCOOH} + \text{R'-COCl} \rightleftharpoons \text{R'COOH} + \text{R-COCl}$$

$$2\ \text{RCOOH} + \underset{\textbf{chlorure d'oxalyle}}{\text{ClCO-COCl}} \rightleftharpoons 2\ \text{R-COCl} + \underset{\textbf{acide oxalique}}{\text{HOCO-COOH}}$$

$$\text{HOCO-COOH} \longrightarrow CO_2 + \underset{\textbf{acide formique}}{\text{HCOOH}} \longrightarrow CO_2 + CO + H_2O$$

Schéma 8.76

8.1.13b – Les acides, esters, amides

Deux molécules d'**acides carboxyliques** peuvent être déshydratées pour former un anhydride à condition qu'un agent déshydratant soit présent (schéma 8.77). En effet, la réaction étant équilibrée, le retrait de l'eau formée par ce déshydratant déplace l'équilibre vers la droite. Les déshydratants les plus souvent utilisés sont l'anhydride phosphorique P_2O_5, des anhydrides d'acides comme l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique ou le dicyclohexylcarbodiimide (DCC, § 8.1.12d).

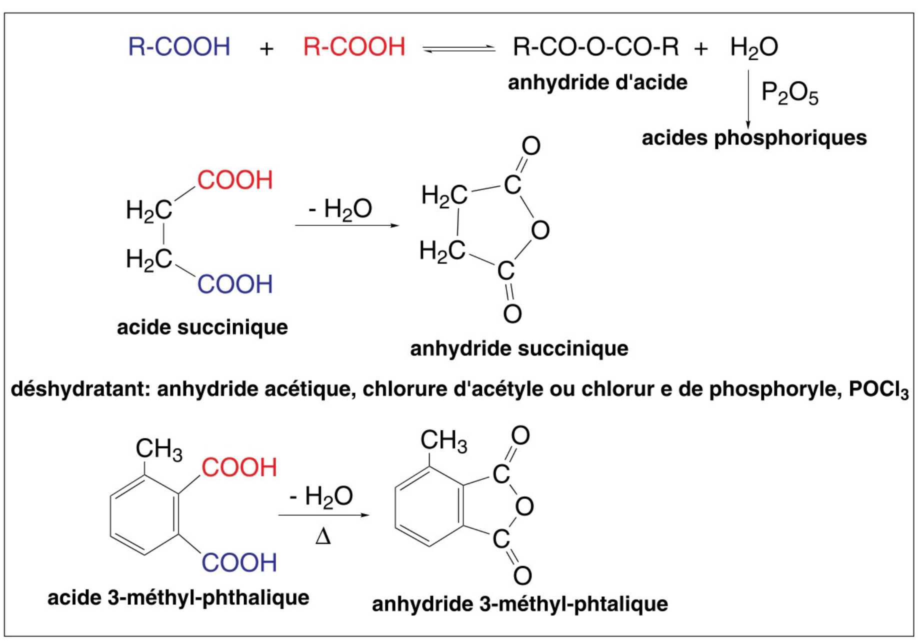


Schéma 8.77

La réaction s'applique aux **diacides** qui peuvent former un anhydride cyclique à cinq ou six chaînons. La déshydratation s'effectue, selon le cas, soit par l'emploi d'agents déshydratants comme pour l'acide succinique, soit par chauffage, comme pour l'acide phtalique.

Une réaction équilibrée se crée entre un acide carboxylique et un ester ou un amide conduisant à un anhydride (schéma 8.78). Pour les esters, réaction la plus utilisée, le retrait par distillation de l'alcool formé déplace l'équilibre vers la droite ce qui favorise la formation de l'anhydride d'acide.

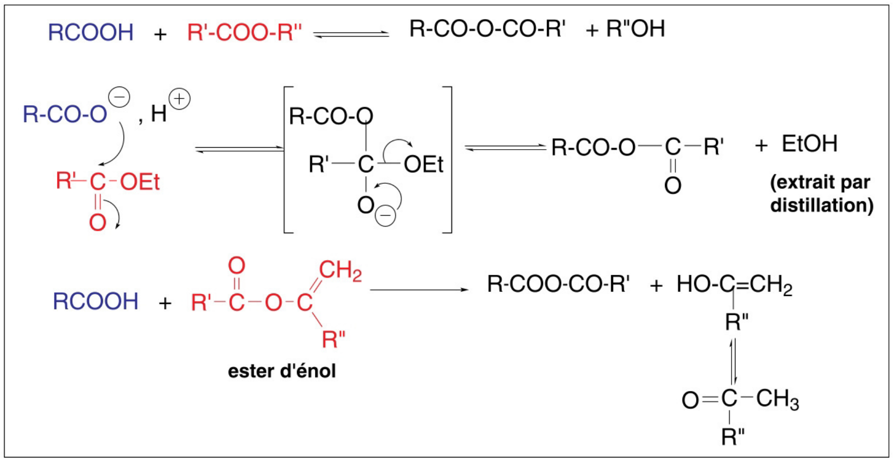


Schéma 8.78

Un cas particulier de cette réaction concerne les esters énoliques qui forment avec l'acide une cétone qui ne peut plus donner lieu à un équilibre.

8.1.13c – Le diazométhane

Les composés diazo et plus particulièrement le diazométhane réagissent à température ordinaire et avec d'excellents rendements sur **les acides** pour former des esters (schéma 8.79).

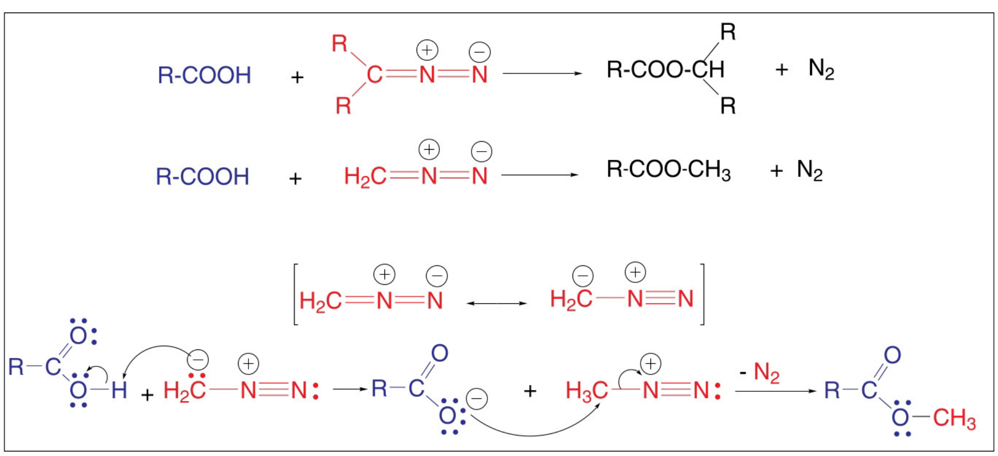


Schéma 8.79

Ainsi, le diazométhane est utilisé pour préparer des esters méthyliques avec un rendement élevé. Le mécanisme est identique à celui donné pour la réaction du diazométhane avec les alcools (§ 8.1.12b), l'acide intervient par le groupe carboxylate comme nucléophile.

8.1.14 – Substitutions nucléophiles sur les éthers et époxydes

Le bromure d'hydrogène réagit très bien avec **les éthers**, par chauffage, pour conduire à un bromure d'alkyle ou d'aryle selon l'éther et un alcool ou un phénol (schéma 8.80). L'iodure d'hydrogène réagit plus vite que le bromure d'hydrogène mais il permet de nombreuses réactions secondaires. Le chlorure d'hydrogène est peu utilisé et réagit très lentement.

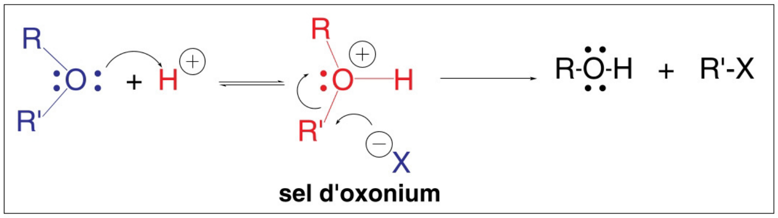


Schéma 8.80

Les dialkyléthers produisent un mélange des deux halogénures possibles, sauf pour les méthylalkyléthers qui forment de manière prépondérante, l'halogénure de méthyle. Les alkylaryléthers forment toujours l'halogénure d'alkyle et le phénol.

Ces réactions s'appliquent à des éthers cycliques comme le tétrahydropyrane (schéma 8.81).

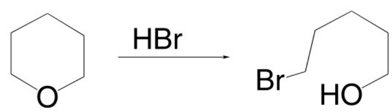


Schéma 8.81

Lorsque l'halogénure d'hydrogène est en excès, les alcools produits dans une première réaction sont transformés par une seconde, en halogénures.

Les acides de *Lewis* qui forment des complexes avec les éthers comme BF_3, BBr_3, BCl_3, $AlCl_3$, chauffés, conduisent à une rupture de l'éther en fournissant un halogénure.

Les époxydes sont ouverts par les halogénures d'hydrogénes en formant des halohydrines (schéma 8.82). Le fluorure d'hydrogène, HF, ne réagit qu'avec des époxydes « rigides », par exemple, ceux présents dans les stéroïdes.

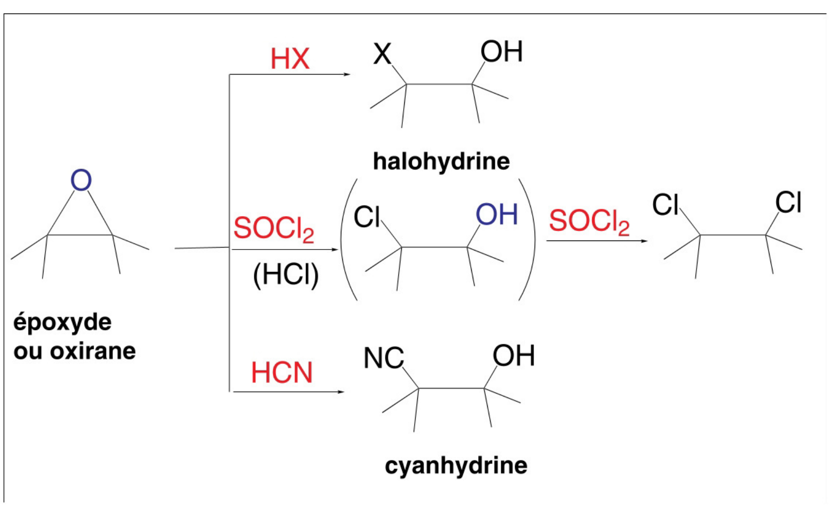


Schéma 8.82

Lorsque les époxydes sont traités par le chlorure de thionyle en présence de pyridine, l'halohydrine qui se forme d'abord en raison de traces de chlorure d'hydrogène, est immédiatement transformée en 1,2-dihalogénure.

L'acide cyanhydrique conduit à une cyanhydrine.

Les chlorures d'acides réagissent avec l'oxyde d'éthylène ou oxirane, en présence d'iodure de sodium dans l'acétonitrile, pour former un ester de 2-iodoéthyle (schéma 8.83).

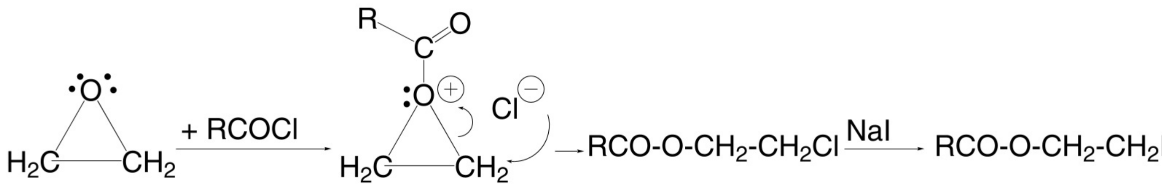


Schéma 8.83

8.1.15 – Substitutions nucléophiles par l'ammoniac et les amines

8.1.15a – Les halogénures

L'alkylation de l'**ammoniac** par les halogénures d'alkyles, surtout de faibles masses, conduit à un mélange d'amines primaires, secondaires, tertiaires sous forme de sels, et à des sels d'ammonium quaternaires (schéma 8.84).

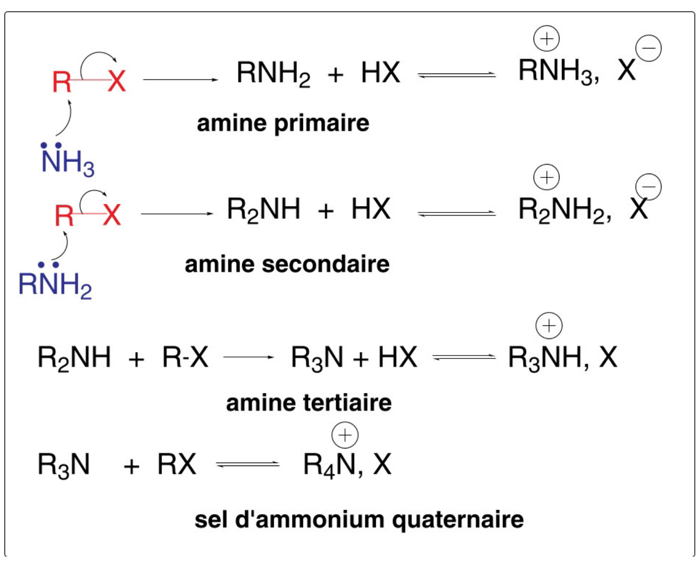


Schéma 8.84

En effet, le caractère nucléophile augmente lorsqu'on passe de l'ammoniac à une amine primaire puis secondaire : la réaction de substitution sera donc plus facile avec ces deux dernières présentes dans le milieu.

L'amine secondaire réagira ensuite avec l'halogénure pour former une amine tertiaire laquelle est transformée en sel d'ammonium quaternaire si un excès d'halogénure est présent.

Une telle réaction n'est donc pas *a priori* une bonne méthode de synthèse des amines primaires. Toutefois, en effectuant la réaction dans des conditions particulières, il est possible de privilégier la formation d'un type d'amine. Par exemple, en utilisant un très gros excès d'ammoniac par rapport à l'halogénure, on favorise la formation de l'amine primaire. Il en est de même pour la préparation d'amines secondaires qui sont plus facilement obtenues par action de l'halogénure sur un large excès d'amine primaire.

On peut signaler ici que, partant d'amines primaires substituées par un groupe R, l'halogénure peut être R'X, ce qui permet la formation d'amines secondaires R(R')NH.

Cette méthode est peu utilisée pour la préparation des amines primaires, sauf dans le cas des α-amino acides à partir d'α-halo acides, mais ce n'est pas la meilleure méthode (schéma 8.85).

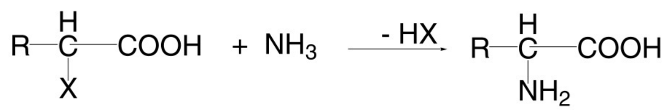


Schéma 8.85

Lorsque le nombre de carbones du groupe aliphatique R de RX est compris entre 7 et 12, le caractère nucléophile des amines primaires et secondaires faiblit et il est alors possible de préparer des amines tertiaires à partir de l'ammoniac, c'est la **synthèse *d'Hofmann*** (1850). Elle consiste à chauffer l'halogénure et l'ammoniac à 180 °C sous une pression de 25 bars.

Les amines primaires aromatiques sont facilement alkylées. Par contre, **les diaryl amines** réagissent difficilement avec les halogénures ce qui conduit à utiliser des sulfates ou sulfonates plus réactifs.

Le passage d'une amine tertiaire à un **sel d'ammonium quaternaire**, en présence d'un halogénure ou **réaction de *Menchoutkine*** (1890), se fait dans un solvant polaire comme l'acétone (schéma 8.86). La vitesse de la réaction est fonction des substituants de l'amine (primaires > secondaires > tertiaires), et de la nature de l'halogénure (I < Br < Cl). Seuls, les halogénures aromatiques activés par des groupes électroattracteurs sur le cycle comme le bromure de 2,4-dinitrobenzène permettent la réaction. Les triarylamines sont très difficilement alkylées.

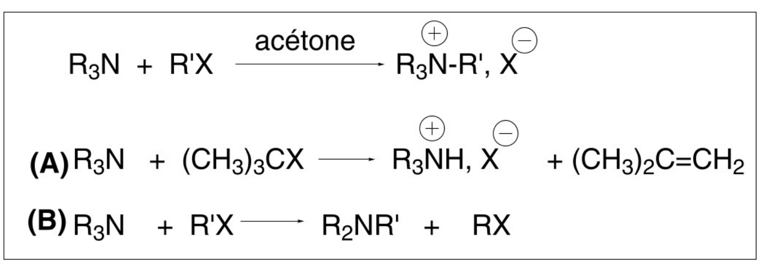


Schéma 8.86

Des réactions parasites accompagnent souvent la réaction principale (schéma 8.86) : il s'agit de formations d'alcènes par élimination de HX de l'halogénure (**A**) et de transalkylation (**B**).

La préparation des sels d'ammonium quaternaires à partir d'amines primaires ou secondaires (**alkylation exhaustive**), peut être effectuée en présence de bases fortes non nucléophiles dont le rôle est le retrait du proton de $(R)(R')NH_2^+$ ou de $(R)(R')(R'')NH^+$.

La désalkylation des sels d'ammonium quaternaires peut être réalisée par l'éthanolamine (schéma 8.87). Si un groupe méthyle est présent sur l'amine aliphatique, c'est lui qui est transféré sur l'éthanolamine.

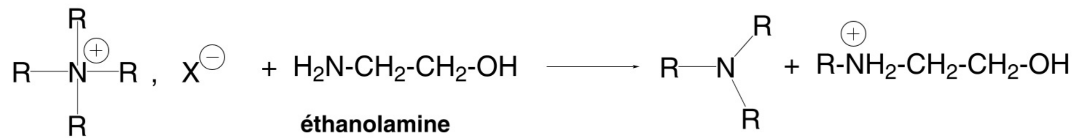


Schéma 8.87

La préparation des **amines primaires aliphatiques** utilise d'autres réactions comme celle de l'hexaméthylènetétramine avec les halogénures d'alkyles (**réaction de *Delépine***, 1895) (**A**, schéma 8.88), la formation d'azides suivie de leur réduction **(B)**, l'action de bis(triméthylsilyl)amidure de sodium sur des iodures et tosylates aliphatiques suivie d'une hydrolyse **(C)**, et **la réaction de *Gabriel*** (1887) qui consiste à traiter le sel de potassium du phtalimide par un halogénure ce qui forme un *N*-alkylphtalimide qui est, soit hydrolysé, en présence d'acide, en amine (sel) et acide phtalique **(D)**, soit soumis à l'action de l'hydrazine (méthode de *Ing-Manske*), ce qui libère l'amine à côté du phtalhydrazide **(E)**.

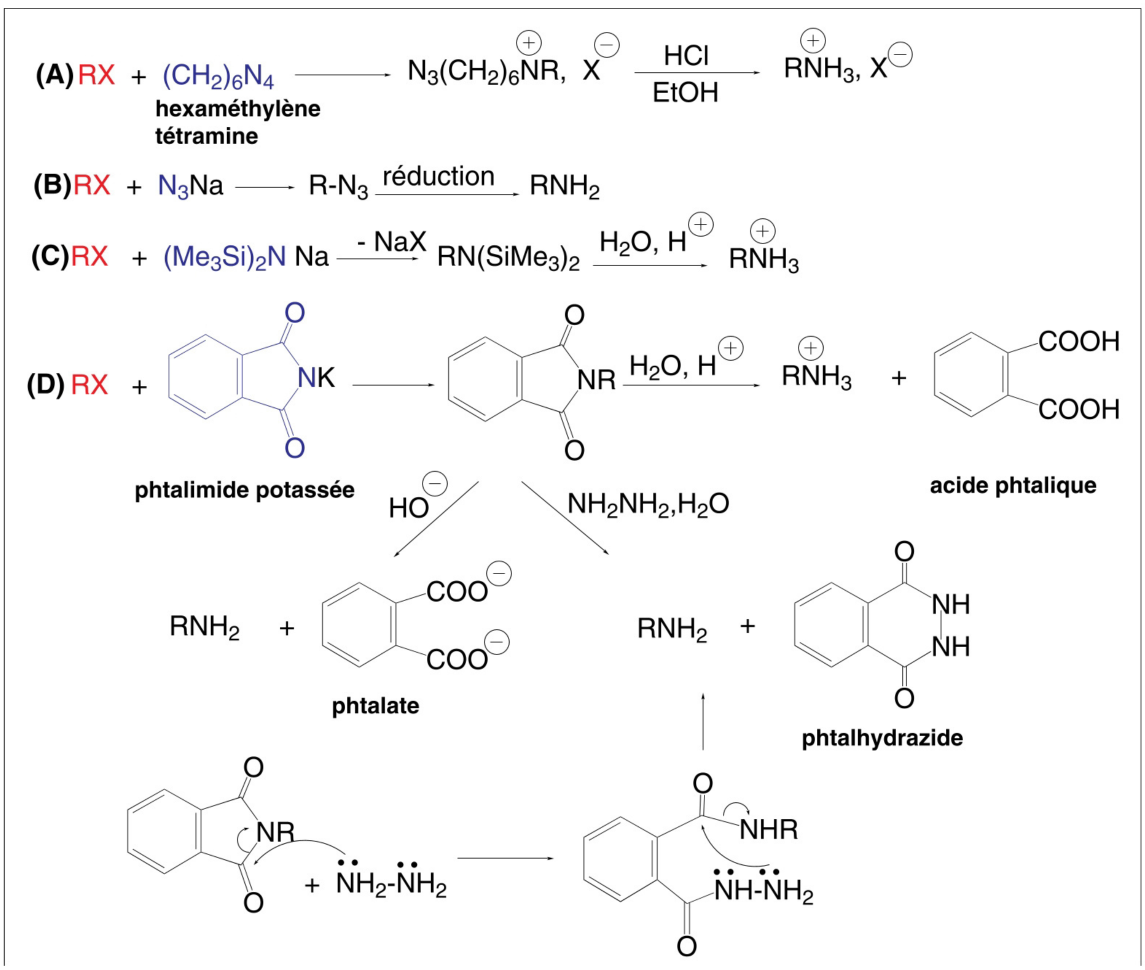


Schéma 8.88

L'alkylation des amines peut être intramoléculaire dans la mesure où le cycle ainsi produit est à 3, 5, ou 6 chaînons (schéma 8.89). Elle s'effectue en présence d'une base. L'halogénure peut être remplacé par un tosylate.

Les azétidines (cycle azoté à quatre chaînons) sont difficilement obtenues par cette méthode : il est préférable de traiter d'abord l'amine par le chlorure de tosyle ce qui fournit un groupe TsNH qui est cyclisé par une base, avant le retrait du groupe tosyle, par action du sodium dans l'alcool isoamylique (schéma 8.89).

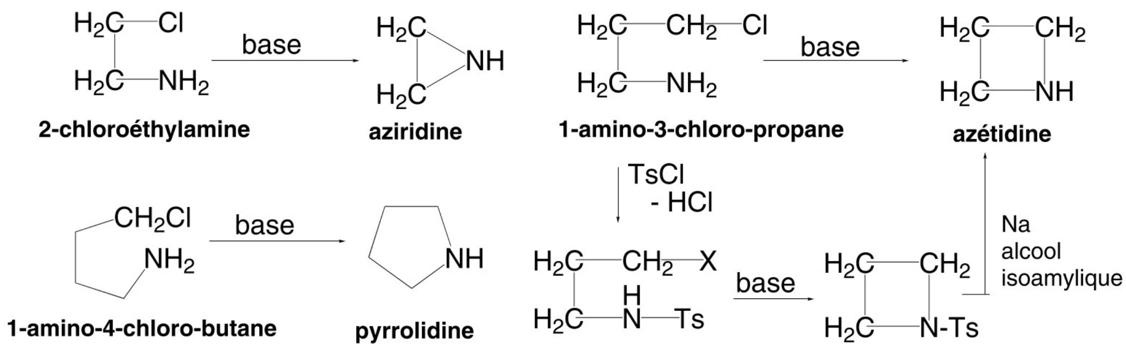


Schéma 8.89

Les amines primaires réagissent rapidement, par simple chauffage, avec le chloroforme en présence de potasse pour former des isocyanures (à odeurs particulièrement repoussantes) (schéma 8.90). Cette réaction sert de test odorant pour les amines primaires.

Il se forme un dichlorocarbène intermédiaire qui réagit avec l'amine primaire avec élimination de deux molécules d'acide chlorhydrique. Le mécanisme est sans doute de type S_N1cB (§ 8.1.5).

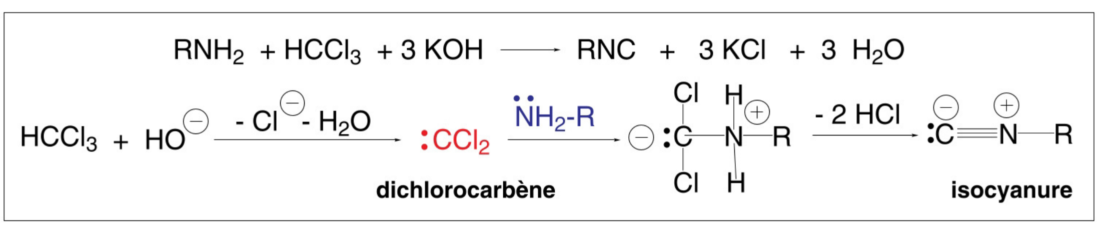


Schéma 8.90

Les amines secondaires réagissent plus difficilement et forment des amines tertiaires ayant un substituant dichlorométhyle. En présence d'eau, elles sont transformées en formamides *N,N*-disubstitués (schéma 8.91).

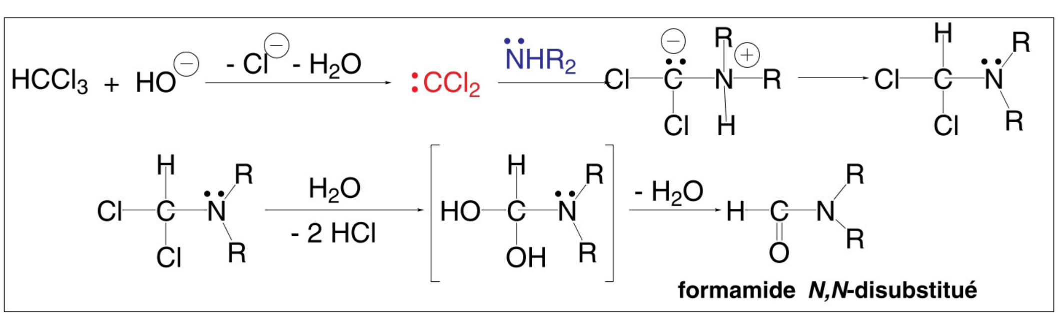


Schéma 8.91

La réaction de *von Braun* (1900) est une réaction qui a été beaucoup utlisée pour définir la structure **d'amines tertiaires** (schéma 8.92), en particulier dans le cas des alcaloïdes, composés azotés basiques d'origine naturelle comme la morphine, la réserpine, la caféine, présents le plus souvent dans les plantes.

Elle consiste à traiter l'amine tertiaire par le bromure de cyanogène. L'halogénure qui se forme est le plus stable. Si les trois groupes sont alkyles, c'est le plus petit d'entre eux qui forme l'halogénure. La réaction s'effectue en deux étapes : la première correspond à la formation d'un bromure de *N*-cyanoammonium, la seconde à une attaque nucléophile de l'ion Br^- sur le carbone du groupe le plus petit avec formation d'un bromure d'alkyle et de cyanoamine.

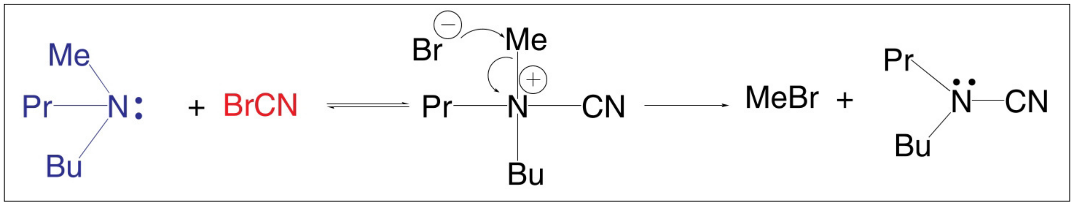


Schéma 8.92

Les chlorures de sulfonyles réagissent avec **l'ammoniac et les amines primaires et secondaires** en formant les sulfonamides correspondants (schéma 8.93).

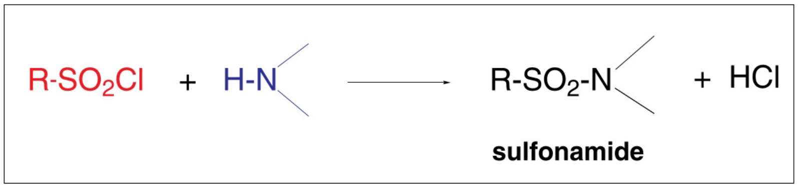


Schéma 8.93

Cette réaction a été utilisée pour séparer les amines primaires, secondaires, et tertiaires aliphatiques en mélange (**méthode de *Hinsberg***, 1890)) : le mélange d'amines est traité par le chlorure de l'acide *p*-toluènesulfonique. Les amines primaires et secondaires forment les sulfonamides correspondants. L'ensemble des composés formés est mis en présence d'une solution de soude. Les sulfonamides primaires ayant un groupe $C_\alpha H_2$ dont les hydrogènes sont rendus acides par le groupe sulfonamide se solubilisent, tandis que les sulfonamides secondaires (solides) restent insolubles. La distillation permet d'extraire les amines tertiaires et la filtration retient dans le filtre le sulfonamide secondaire. Le filtrat contient le sulfonamide primaire. L'action d'une solution acide (70 % SO_4H_2) au reflux permet de libérer les amines de leurs sulfonamides en formant un sel, un sulfate.

Cette méthode ne peut, en fait, s'appliquer qu'à des amines aliphatiques de faibles masses car les sulfonamides primaires avec $nC > 7$ restent insolubles dans la soude.

La protection d'une amine primaire ou secondaire peut être faite par arylsulfonation. Les arylsulfonamides sont stables en milieu alcalin et ne sont pas affectés par les réductions catalytiques. Dans la plupart des cas, la déprotection est assurée soit par action du sodium dans l'ammoniac liquide ou dans le *n*-butanol, soit par acidolyse (HBr à 48 % en présence de phénol). Les sufonamides de structure, $ArCOCH_2\text{-}SO_2N(R)_2$, sont traités par le zinc, dans l'acide acétique.

8.1.15b – Les alcools

La substitution directe d'un groupe OH par un groupe amino n'a lieu qu'avec les cyanhydrines, les acyloïnes, et les benzoïnes (schéma 8.94).

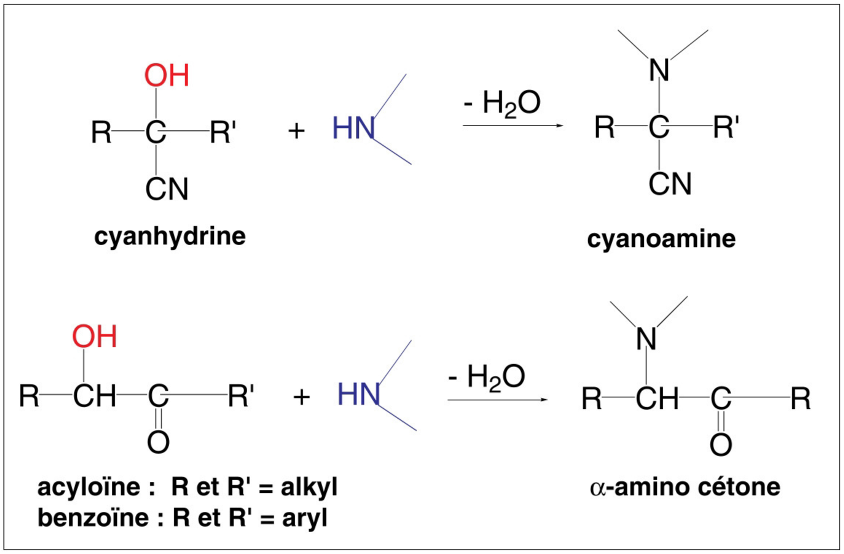


Schéma 8.94

Dans le cas des cyanhydrines, avec l'ammoniac et les amines primaires ou secondaires, on obtient respectivement, des cyanoamines primaires, (comme dans la réaction de *Strecker* § 10.3.1), secondaires ou tertiaires. Les acyloïnes et benzoïnes conduisent à des α-amino cétones.

8.1.15c – Les oxiranes, thiiranes et aziridines

Les oxiranes ou époxydes, les thiiranes ou épisulfures et les aziridines, cycles à trois chaînons, tendus, sont facilement ouverts par **l'ammoniac et les amines** selon un mécanisme S_N2 stéréospécifique : les β-hydroxy amines, β-amino thiols et les 1,2-diamines sont respectivement formés. Ces composés étant des amines, ils peuvent réagir sur une nouvelle molécule d'hétérocycle et les produits obtenus peuvent renouveler encore cette réaction (schéma 8.95).

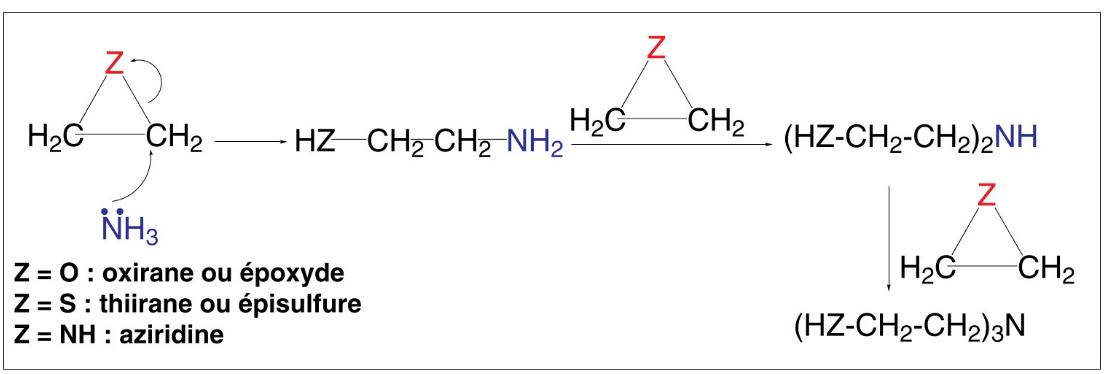


Schéma 8.95

Avec l'oxirane, sont ainsi obtenus successivement, avec l'ammoniac, l'éthanolamine, HO-CH_2-CH_2-NH_2, un solvant industriel très important, la diéthanolamine, (HO-CH_2-CH_2)$_2$NH, et la triéthanolamine, (HO-CH_2-CH_2)$_3$N.

8.1.15d – Les acides, les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides, les esters et les amides

Les acides, les chlorures d'acides, les anhydrides d'acides et les esters acylent tous l'ammoniac et les amines pour conduire aux amides correspondants.

Dans le cas des **acides**, il se forme d'abord un sel d'ammonium ou d'amine, qui par chauffage conduit aux amides (schéma 8.96).

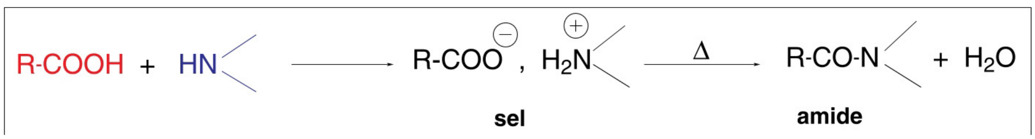


Schéma 8.96

C'est la méthode la moins classique pour obtenir les amides qui sont plus souvent préparés à partir des esters. Par contre, l'utilisation de composés permettant d'activer la fonction acide pour qu'elle réagisse en conditions douces sur les amines est très importante, tout particulièrement, en synthèse peptidique. Il faut rappeler que les peptides à la base de nombreuses hormones sont constitués d'α-amino acides, R-CH(NH_2)COOH, liés entre eux par une liaison peptidique, **-CO-NH-**.

Un tripeptide est donc représenté par la formule générale : NH_2-CH(R_1)-**CO-NH**-CH(R_2)-**CONH**-CH(R_3)-COOH. Dans ce cas, le couplage de deux acides aminés (ou d'un peptide et d'un acide aminé) s'effectue avec le DCC, dicyclohexylcarbodiimide, entre autres. En présence de deux molécules d'acides, il se forme l'anhydride correspondant qui, sitôt formé, réagit sur la fonction amine d'un second acide aminé en créant la liaison peptidique (schéma 8.97).

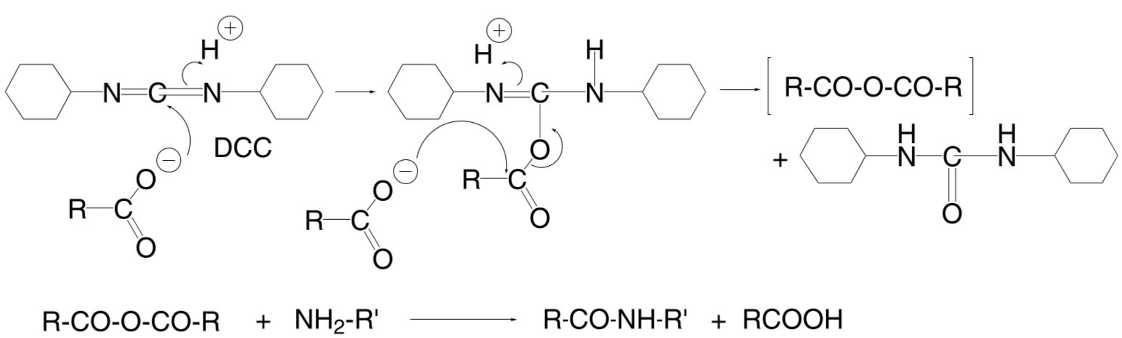


Schéma 8.97

Un autre mécanisme a été proposé : la fonction amine réagit sur le produit formé par addition d'une seule molécule d'acide au DCC, mais la détection d'anhydride dans le milieu est en faveur du premier mécanisme. Ces réactions supposent que la fonction amine du premier acide aminé a été protégée, sinon la réaction de couplage peut aussi s'orienter sur la fonction amine d'une seconde molécule du premier acide aminé. Cette

protection est souvent assurée par le groupe benzyloxycarbonyle (abréviation : Cbz ou Z), $PhCH_2$-O-CO-, ou le groupe *t*-butoxycarbonyle, *t*Bu-O-CO-, (abréviation: Boc), ou d'autres groupes choisis en fonction de la nature des groupes latéraux des acides aminés constituant le peptide, et qui peuvent avoir des fonctions comme OH, ou NH_2, parmi d'autres. Cette protection réalisée respectivement par le chloroformiate de benzyle, $PhCH_2$-OCOCl pour Cbz, et le *t*-butoxycarbonylazide, *t*Bu-$OCON_3$, pour Boc, diminue le caractère nucléophile de l'azote en passant d'une amine à un amide (ou plus exactement à un carbamate). La déprotection, dans le cas de Cbz, s'effectue par l'action de HBr dans l'acide acétique ou par hydrogénolyse, et dans le second cas pour Boc, par action de l'acide trifluoroacétique dans le chlorure de méthylène. Le schéma 8.98 présente les différentes étapes pour la synthèse d'un dipeptide simple (R_1 er R_2 = H ou alkyle). Pour certains acides aminés, des protections adéquates des groupes latéraux fonctionnels R_1, R_2, R_3... doivent être envisagées avant le couplage.

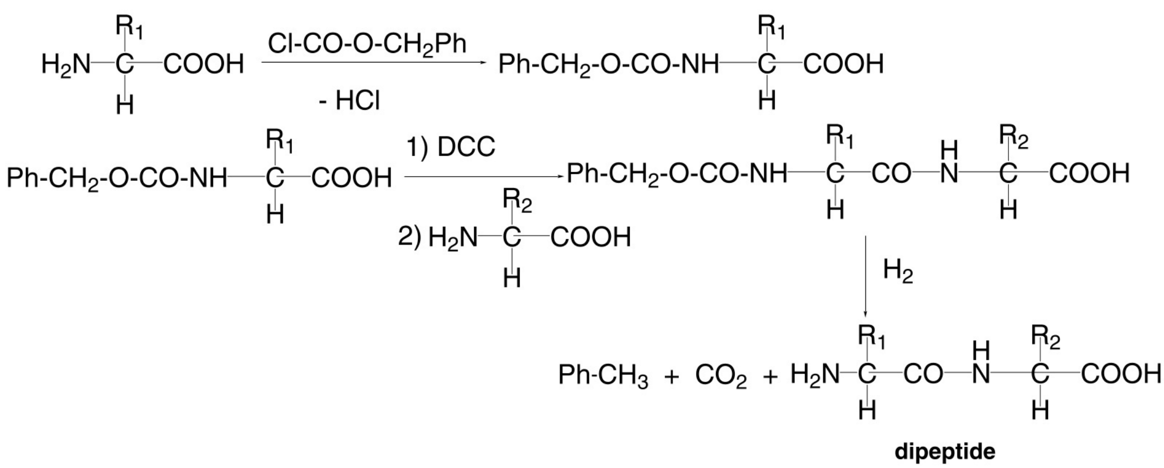


Schéma 8.98

Afin de rendre la synthèse peptidique moins fastidieuse sur le plan expérimental, on utilise souvent une **méthode due à *Merrifield*** (synthèse en phase solide) et qui consiste à utiliser un polystyrène portant des groupes chlorométhyles, CH_2Cl, ce qui permet de fixer le premier acide aminé par une substitution avec le groupe amino. La synthèse se poursuit à partir de ce système, ce qui permet de garder le peptide formé lié à ce support solide et donc de l'extraire facilement du milieu qui contient de nombreux composés en solution (sels, composés secondaires, etc...). Pour délier le peptide de son support solide, on utilise souvent l'acide fluorhydrique.

Les chlorures d'acides (et plus généralement **les halogénures d'acides**) réagissent exothermiquement sur l'ammoniac et les amines primaires et secondaires en produisant, si le nucléophile est en excès, respectivement, un amide primaire, secondaire ou tertiaire (schéma 8.99).

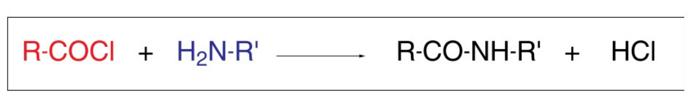


Schéma 8.99

Lorsque l'amine est en quantité stœchiométrique, il est souvent nécessaire d'ajouter une base au milieu pour neutraliser l'acide chlorhydrique résultant. S'il s'agit d'une base

alcaline, la **réaction est celle de *Schotten-Baumann***. On peut aussi utiliser des bases organiques comme la pyridine ou la triéthylamine.

Certains réactifs moins classiques comme **le phosgène**, $COCl_2$ (le chloroformiate de trichlorométhyle, Cl_3C-O-COCl, peut le remplacer) ou le **thiophosgène**, $CSCl_2$, composés particulièrement toxiques, réagissent sur un équivalent d'amine primaire pour former un chloroformamide ou un chlorothioformamide, lesquels éliminent HCl pour fournir respectivement un isocyanate ou un thioisocyanate. Lorsque deux équivalents d'amines sont mis en réaction, des dérivés substitués de l'urée ou de la thiourée sont obtenus (schéma 8.100).

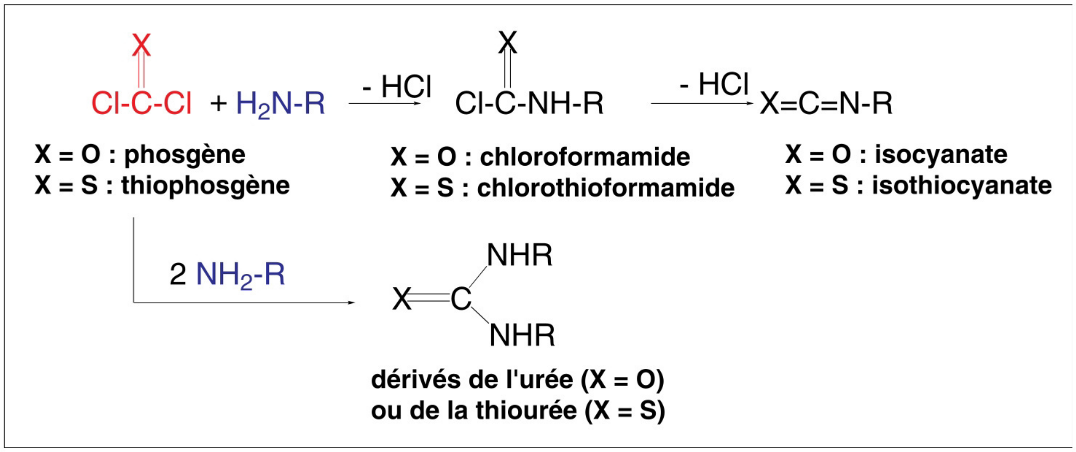


Schéma 8.100

Les chloroformiates, ClCOOR, utilisés en particulier en synthèse peptidique (voir ci-dessus, le chloroformiate de benzyle, $ClCOOCH_2Ph$), réagissent avec les amines en produisant des carbamates, R-O-CO-NH-R' (schéma 8.101).

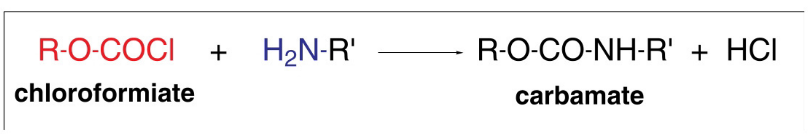


Schéma 8.101

Les chlorures d'acides forment très facilement des acylhydrazines ou hydrazides avec l'hydrate d'hydrazine, mais le plus souvent, ils sont accompagnés de *N,N'*-diacylhydrazines. Les acylhydrazines sont plus facilement préparées à partir des esters par action de l'hydrazine (schéma 8.102).

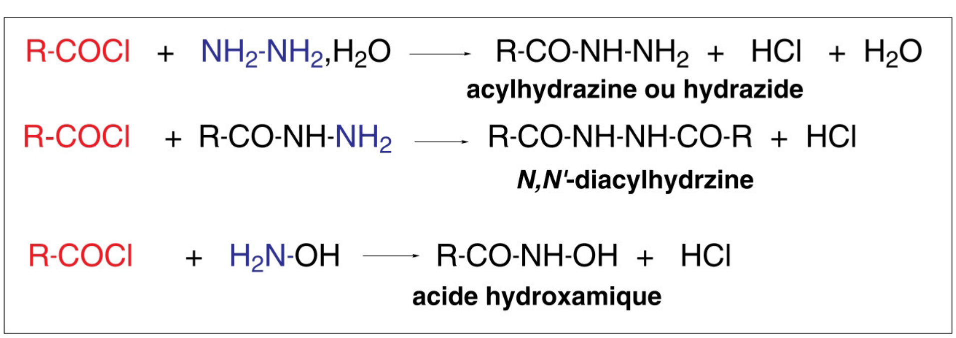


Schéma 8.102

L'hydroxylamine, NH_2OH, est *N*-acylée par les chlorures d'acides pour former des **acides hydroxamiques**, RCO-NH-OH.

Les réactions des anhydrides d'acides avec **l'ammoniac ou les amines primaires** (schéma 8.103) **et secondaires** sont comparables à celles des chlorures d'acides. Toutefois, **des imides** sont parfois formés par double réaction avec l'ammoniac ou les amines primaires. Cette réaction est particulièrement facile avec les anhydrides cycliques comme l'anhydride phtalique qui conduit au phtalimide (schéma 8.103).

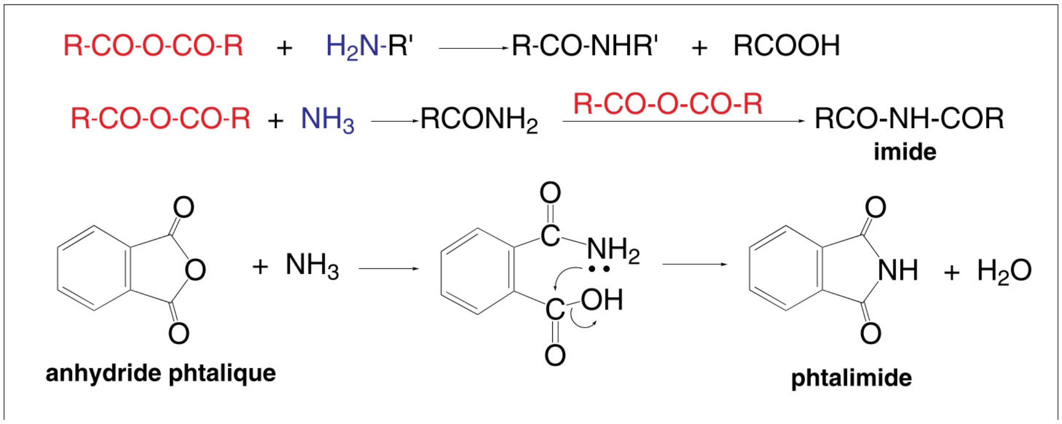


Schéma 8.103

Les imides sont aussi obtenus lorsqu'un **amide primaire** est traité à chaud par un équivalent de chlorure d'acide (en présence de pyridine), d'ester ou d'acide carboxylique. L'urée réagit sur les esters cycliques pour former divers hétérocycles : le malonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium conduit à l'acide barbiturique, un produit à la base de nombreux composés pharmaceutiques (schéma 8.104).

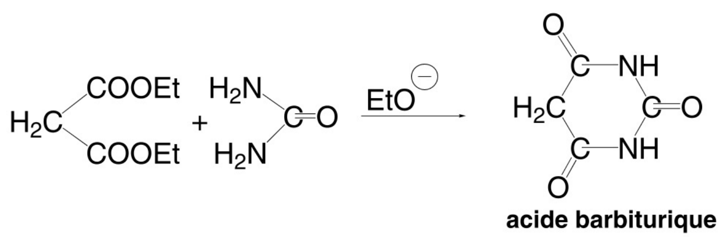


Schéma 8.104

Les amides primaires et secondaires sont le plus souvent préparés par action d'ammoniac (ou d'ammoniaque) ou d'amines primaires sur les esters d'acides carboxyliques, RCOOR'. La réaction est beaucoup plus douce que celles des chlorures et anhydrides d'acides et un chauffage est souvent nécessaire. Si R est de faible masse, la réaction est lente. La présence d'une base, d'ion cyanure, ou une pression élevée peuvent augmenter la vitesse. Si le groupe R' est fortement attracteur, comme l'*o*- ou le *p*-nitrophényle, le pentafluorophényle, la réaction est facilitée. Le mécanisme le plus souvent rencontré est **B_{AC}2** (voir hydrolyse des esters, § 8.1.11b) : milieu basique, transfert d'un proton, intervention dans le mécanisme de deux molécules d'amine pour une molécule d'ester (schéma 8.105).

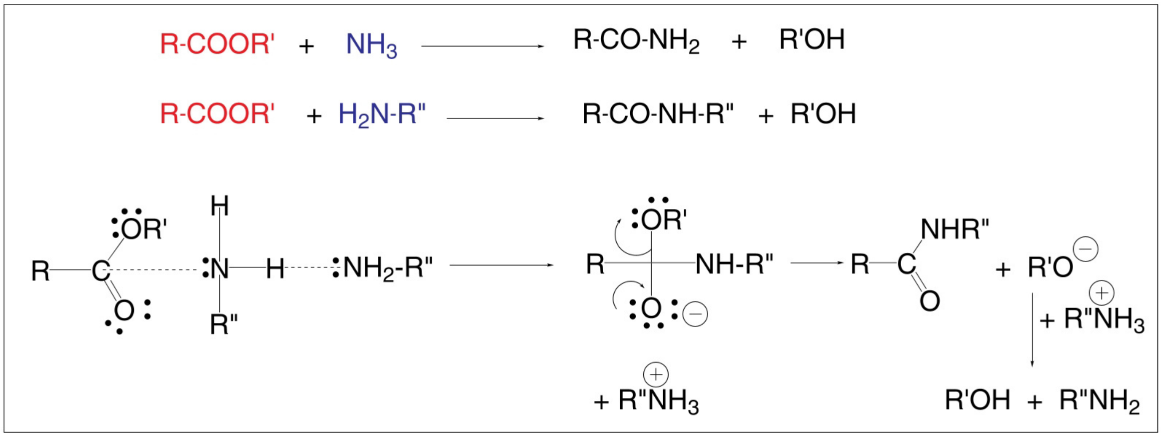


Schéma 8.105

Les **hydrazides** résultent le plus souvent de l'action d'un équivalent d'hydrate d'hydrazine sur un équivalent d'ester dans un alcool à l'ébullition. On peut aussi préparer les acides hydroxamiques par cette méthode, à partir de l'hydroxylamine (schéma 8.106).

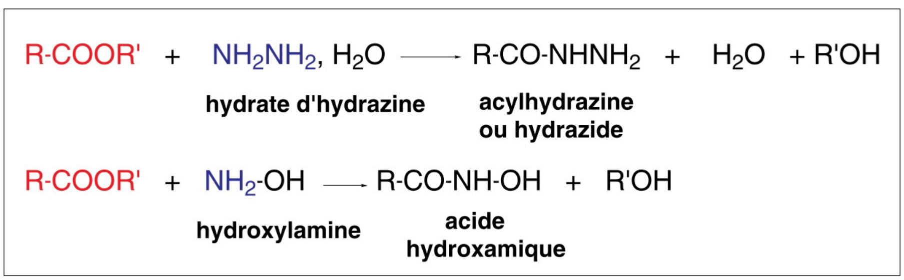


Schéma 8.106

Les lactones, esters cycliques, sont transformées le plus souvent en **lactames** (amides cycliques) par action de l'ammoniac ou des amines primaires. Ces composés cycliques peuvent aussi être le résultat d'une réaction intramoléculaire de γ- et δ-aminoesters (schéma 8.107).

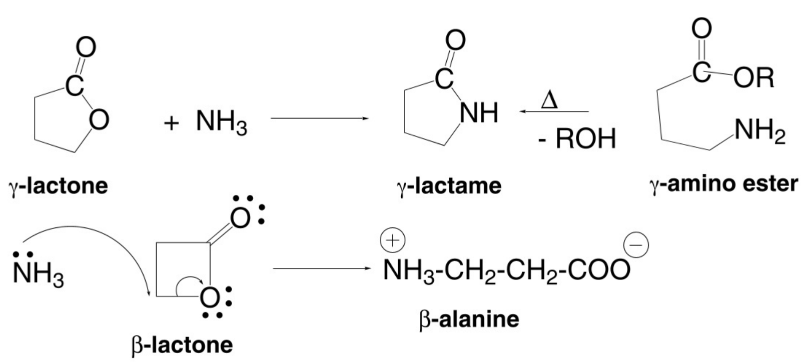


Schéma 8.107

L'ammoniac réagit sur les β-lactones en formant l'alanine ou ses dérivés alkylés (mécanisme **B**AL2, § 8.1.11b).

Les amides primaires $RCONH_2$ donnent lieu à une réaction d'échange avec les sels d'amines primaires $R'NH_3^+$. Le groupe NH_2 est substitué par le groupe R'NH (schéma 8.108).

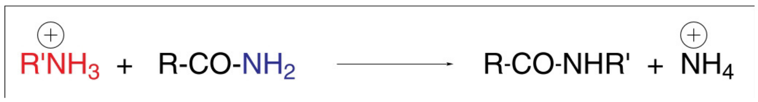


Schéma 8.108

Cette réaction a un intérêt particulier dans le cas des lactames dont l'azote est substitué par un groupe aminoalkyle (schéma 8.109). En présence d'une base forte, un proton du groupe amino est extrait. L'anion amidure attaque alors le carbone du carbonyle du cycle lactame ce qui conduit à une expansion de cycle (cette réaction a été appelée **la Zip-réaction**, par analogie avec la pièce vestimentaire).

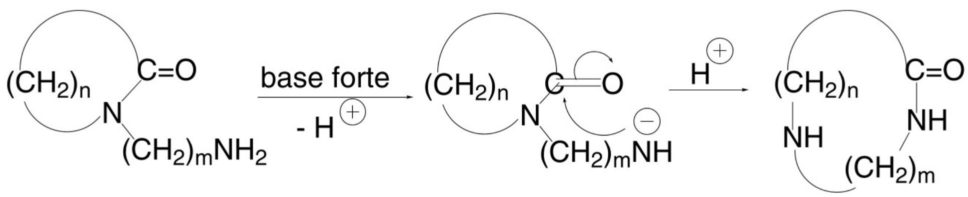


Schéma 8.109

Les amides primaires et secondaires, en présence de bases fortes comme l'amidure de sodium ou l'hydrure de sodium, dans le DMF anhydre, forment des sels qui sont facilement alkylés par les halogénures d'alkyles (schéma 8.110).

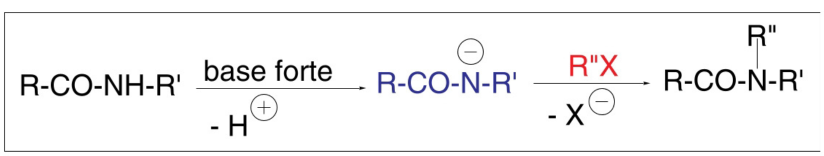


Schéma 8.110

Cette réaction est comparable à la première partie de la réaction de *Gabriel* (§ 8.1.15a) avec le sel de potassium du phtalimide et un halogénure.

8.1.16 – Substitutions nucléophiles par l'ion hydrure

La plupart de ces réactions font intervenir des hydrures métalliques et ont pour résultats **les réduction**s de nombreuses fonctions qui sont présentées au chapitre 13 (halogénures § 13.15, alcools, § 13.6, époxydes, § 13.14, acides, § 13.10, chlorures d'acides, § 13.12,…).

8.1.17 – Réactions de couplage par mécanisme de substitution

8.1.17a – Couplage d'halogénures d'alkyle (réaction de *Wurtz*)

La très ancienne **réaction de *Wurtz*** (1855) consiste à chauffer ensemble deux **halogénures d'alkyles** en présence d'un métal alcalin dans le diéthyléther, le dibutyléther, ou mieux encore dans le tétrahydrofurane (mais dans ce cas, à basse température), afin d'obtenir un couplage des groupes aliphatiques (schéma 8.111).

$$2\ RX \xrightarrow{Na} R\text{-}R\ +\ 2\ NaX$$

Schéma 8.111

Cette réaction est peu utilisée en raison de la formation de composés secondaires, alcanes et alcènes. Des métaux comme l'argent, le fer, le zinc, le cuivre activé, le plomb pyrophorique (plomb finement divisé préparé par action de vapeurs de furfural, 2-furanecarboxaldéhyde, sur l'oxyde de plomb, PbO) ont aussi été employés à la place du sodium, parfois avec succès. Ainsi, le zinc et l'iodure de sodium permettent de préparer de petits cycles par réaction intramoléculaire : par exemple, le 1,3-dibromopropane est cyclisé en cyclopropane (schéma 8.112).

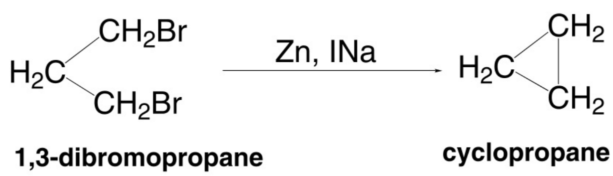


Schéma 8.112

Les halogénures vinyliques sont couplés en présence de cuivre activé. C'est une réaction comparable à celle d'***Ullmann*** 1901)qui, par chauffage de deux molécules d'iodobenzène en présence du même métal, conduit au biphényle (schéma 8.113).

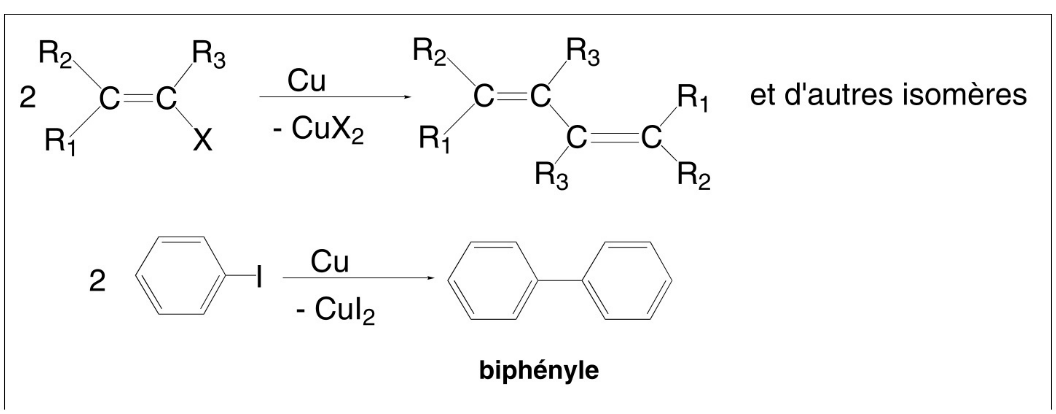


Schéma 8.113

Une variante intéressante est la **réaction de *Wurtz-Fittig*** (1864) qui consiste à faire réagir deux halogénures différents, l'un aliphatique (plutôt un bromure, et primaire si possible, le sulfate de méthyle peut remplacer l'halogénure), et l'autre, aromatique, en présence de sodium dans un solvant non polaire (schéma 8.114).

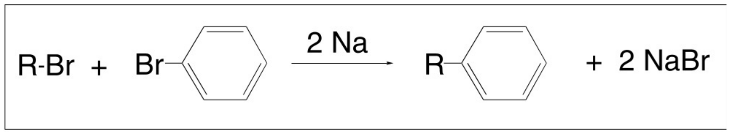


Schéma 8.114

Enfin, **la réaction de *Wurtz-Grignard*** fait réagir un halogénure d'alkyle ou d'aryle avec un organomagnésien aliphatique ou aromatique. Elle est catalysée par le chlorure de cobalt et donne d'excellents rendements en série aromatique (schéma 8.115).

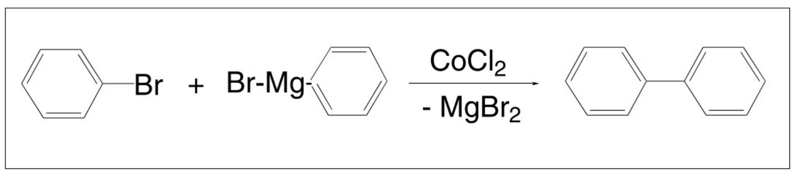


Schéma 8.115

Le mécanisme de la réaction de *Wurtz* est complexe. Il est accepté que deux étapes sont nécessaires : la première est la formation d'un composé organométallique, et la seconde consiste en une réaction de ce composé avec une molécule d'halogénure. Si la première étape est un mécanisme simple, la seconde est plus complexe car divers mécanismes sont possibles: S_N1, S_N2, SET, et radicalaire. Cette dernière possibilité est la plus vraisemblable, mais reste peu convaincante. En effet, ce mécanisme radicalaire n'explique pas les résultats stéréochimiques observés lorsque les deux halogénures sont aliphatiques et identiques : bien souvent, si R est optiquement actif, le couplage se fait avec rétention de configuration. Lorsque la réaction est effectuée entre un halogénure allylique ou benzylique et un halogénure secondaire RX, le mécanisme S_N2 a été démontré car il y a inversion de configuration de R.

8.1.17b – Couplage des chlorures d'acides

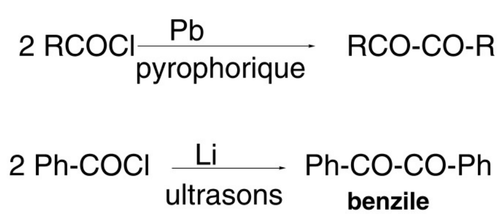


Schéma 8.116

Le plomb pyrophorique (§ 8.1.17a) permet la préparation d'α-dicétones à partir de chlorures d'acides acétique et benzoïque.

Le chlorure de benzoyle, en présence de lithium sous ultrasons, conduit au benzile (schéma 8.116).

8.1.18 – Alkylation de carbones activés par les groupes ou atomes environnants

8.1.18a – Synthèse malonique

Quand un méthyne ou méthylène est lié à un ou deux groupes Z à effet inducteur électroattracteur -*I*, leurs hydrogènes ont un caractère acide qui permet de les extraire facilement en présence d'une base pour former un carbanion (§ 6.13.1). Les groupes Z les plus fréquents sont : COOR, COO^-, CN, CHO, COR, $CON(R)_2$, NO_2, SO_2R, SO_3R, SO_2NR_2. Un groupe phényle rend acides les hydrogènes du groupe CH_2 qui lui est lié, mais s'il en existe deux comme dans le diphénylméthane, l'acidité faiblit, sans doute pour des raisons de gêne stérique d'approche de la base. Quelques composés sont classés dans la figure 8.6 en fonction du pK_a des hydrogènes des groupes méthylènes ou méthynes (quelques autres composés, en rouge, servent de références).

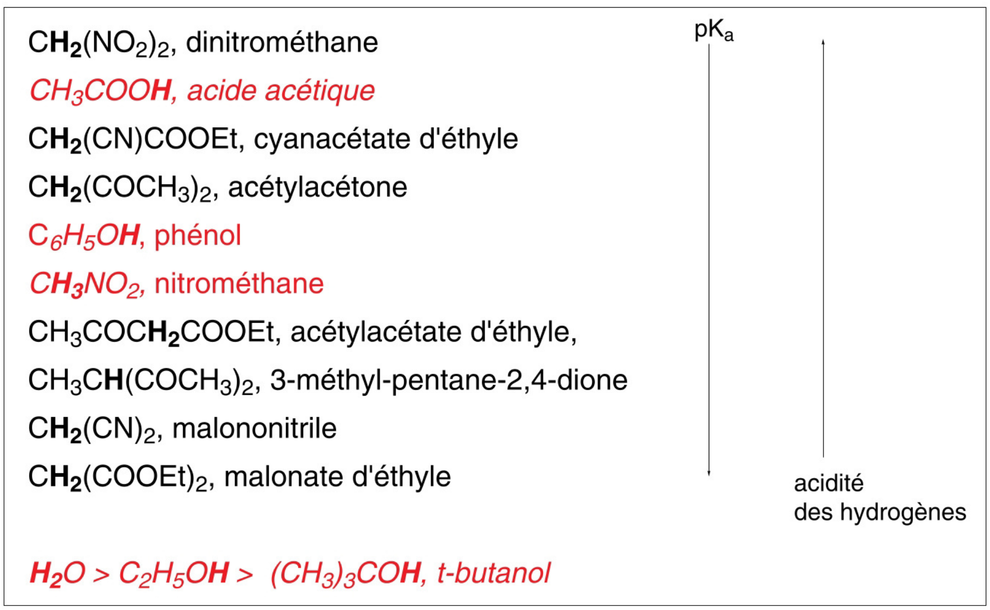


Figure 8.6

Les bases utilisées sont très variées.

Le plus souvent avec les esters, on utilise un alcoolate alcalin R-O $^-$ (Na^+ ou K^+), base plus forte que les hydroxydes alcalins, et le plus souvent l'éthylate ou le *t*-butylate de sodium dans l'alcool anhydre correspondant. La soude, la potasse, ou un carbonate alcalin en solution aqueuse, extrait les protons les plus acides. Leur emploi est limité dans la mesure où ces bases peuvent donner lieu à une réaction secondaire gênante, par exemple, la saponification des groupes esters. L'amidure de sodium permet la formation du carbanion du diphénylméthane malgré la faible acidité du méthylène.

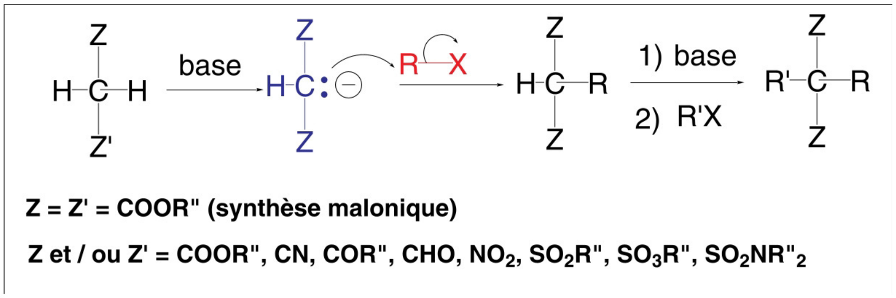


Schéma 8.117

L'alkylation de ces molécules est facilitée lorsque la réaction a lieu dans un solvant polaire aprotique comme le DMF ou le DMSO anhydre en utilisant l'amidure ou l'hydrure de sodium comme bases.

Selon qu'il s'agit d'un groupe méthyne ou méthylène, l'alkylation par RX peut avoir lieu une ou deux fois (schéma 8.117). Dans le cas le plus classique de la **synthèse malonique**, qui est l'alkylation du malonate d'éthyle, $CH_2(COOEt)_2$, par un halogénure d'alkyle, RX, primaire ou secondaire, mais pas tertiaire car les conditions de la réaction favorisent une élimination qui transformerait l'halogénure en alcène. L'halogénure peut être allylique (mais avec des réarrangements possibles) ou benzylique. Une seule alkylation est possible si la réaction est effectuée avec un équivalent d'éthylate et d'halogénure.

Le composé monoalkylé, $RCH(COOEt)_2$, étant formé, il est possible d'effectuer une seconde alkylation dans les mêmes conditions. On peut effectuer la double substitution en une seule étape en faisant réagir deux équivalents de base et d'halogénures, successivement.

Si la seconde alkylation doit faire intervenir un halogénure différent du premier, R'X, il est préférable d'isoler et purifier le produit monoalkylé par RX puis d'effectuer la seconde alkylation pour obtenir $R(R')CH(COOEt)_2$ (schéma 8.118). Bien entendu, des malonates, autres que d'éthyle, de méthyle ou de propyle, ... réagissent de même.

Le mécanisme de ces réactions est S_N2. Il y a donc inversion de configuration de R provenant de RX. Si l'un des groupes COOEt est remplacé par un groupe nitro ou si des groupes nitro ou nitriles sont présents dans RX, la réaction peut s'effectuer selon un mécanisme SET (§ 6.12.7).

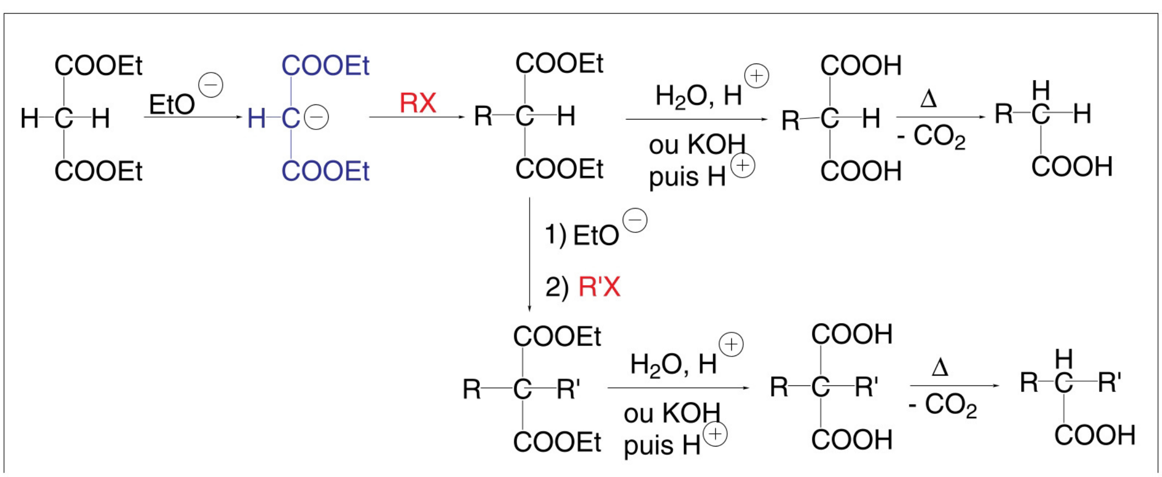


Schéma 8.118

Les malonates mono ou disubstitués peuvent être saponifiés par la soude ou la potasse pour donner, après acidification, les acides maloniques correspondants, $RCH(COOH)_2$ ou $R(R')C(COOH)_2$.

Une propriété importante de ces acides est leur très facile monodécarboxylation par chauffage entre 150 et 200 °C, ce qui permet de préparer de nombreux acides, substitués par des groupes variés, RCH_2COOH et $R(R')CHCOOH$, par cette méthode car R de RX peut contenir des fonctions, dans la mesure où elles ne peuvent pas réagir elles-mêmes dans les conditions de la synthèse malonique.

Les dihalogénures, $X(CH_2)_nX$, conduisent à des composés cycliques de 3 à 7 carbones (n = 2 à 6). De même, les malonates monosubstitués par un groupe halogénoalkyle, $X(CH_2)_nCH(COOR)_2$, donnent lieu à une substitution intramoléculaire avec formation d'un cycle pouvant contenir 14 carbones (schéma 8.119).

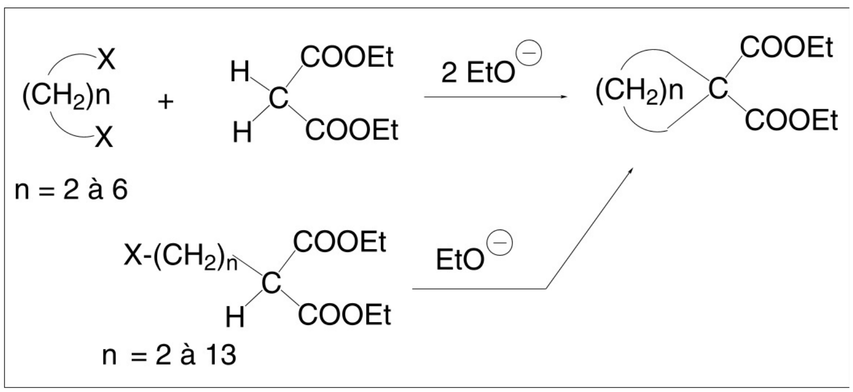


Schéma 8.119

Enfin, **la méthode de *Sörensen*** (1903) pour la synthèse des α-amino acides allie la synthèse de *Gabriel* et la synthèse malonique. Le phtalimide potassé réagit avec un halogéno malonate. L'action d'un alcoolate, puis d'un halogénure, permet la substitution du groupe méthyne. L'hydrolyse acide conduit à l'acide phtalique et à l'acide aminé sous forme de sel (schéma 8.120).

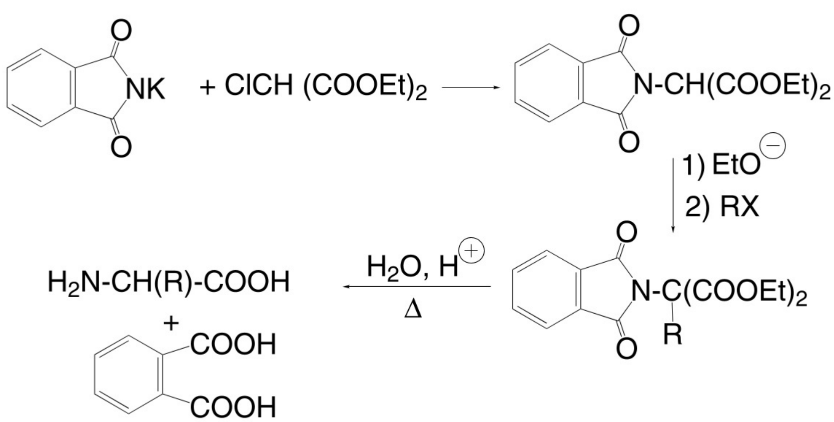


Schéma 8.120

8.1.18b – Alkylation des acétoacétates

Une autre synthèse comparable à la synthèse malonique est celle effectuée à partir des esters acétoacétiques, CH_3COCH_2COOR, (schéma 8.121), et qui présente un intérêt particulier car l'ester substitué, $CH_3COCH(R)COOR$, peut conduire, soit à une cétone, CH_3COCH_2R, par hydrolyse en mileu acide ou basique dilué à chaud, puis décarboxylation de l'acide formé, soit par l'action de la soude ou de la potasse alcoolique concentrée à chaud, donner lieu à une réaction de rupture (mécanisme inverse de celui de la réaction de *Claisen* § 10.4.2) conduisant à deux acides, dont l'acide acétique, après acidification du milieu.

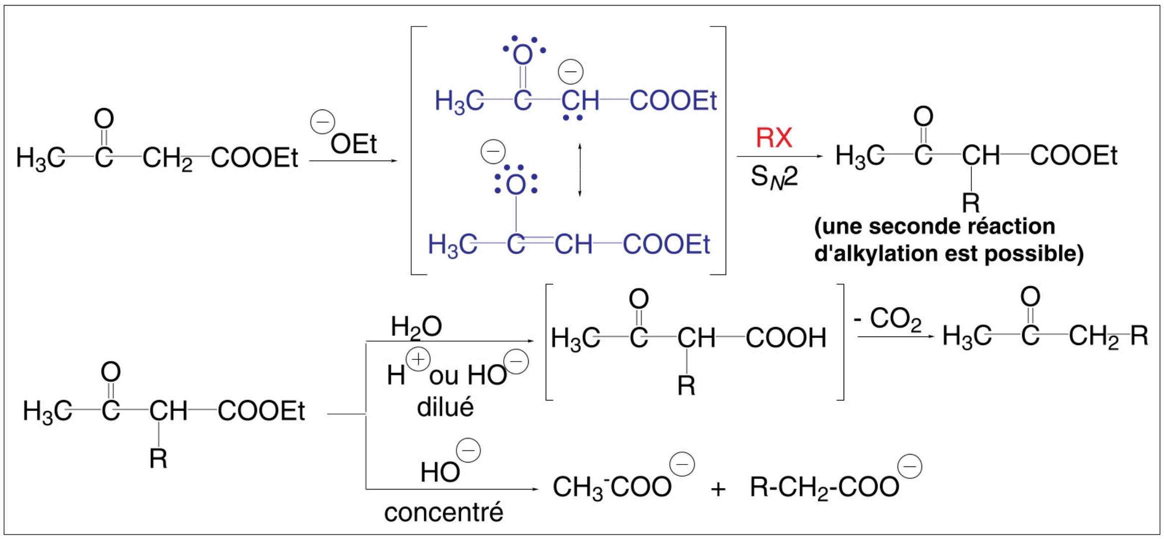


Schéma 8.121

Pour effectuer l'alkylation sur le groupe méthylène, un seul équivalent de base doit être ajouté, sinon un nouveau proton est extrait du groupe méthyle ce qui conduit à un bianion. Ce dernier est intéressant car il permet une alkylation non orientée sur CH_2, mais sur CH_3, la substitution se faisant alors sur le carbanion le moins stable (charge moins délocalisée) (schéma 8.122).

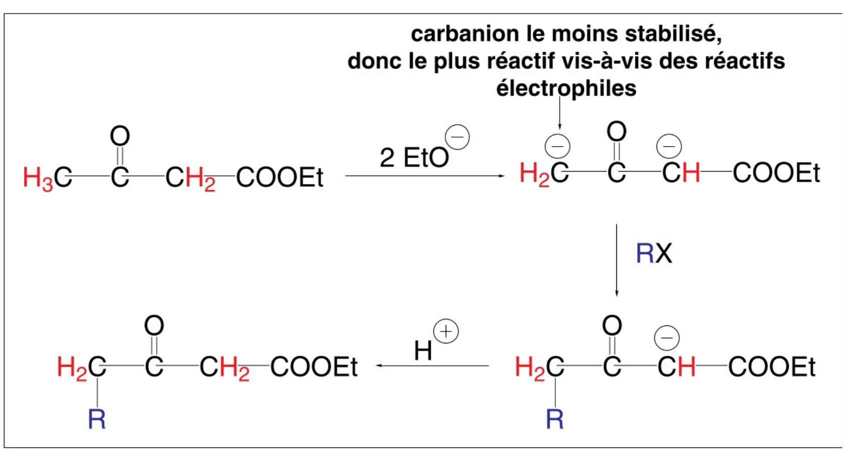


Schéma 8.122

Dans ces réactions, les halogénures (halogénures d'alkyles primaires et secondaires, mais pas tertiaires, ni vinyliques, ni d'aryles) peuvent être remplacés par des sulfonates ou des sulfates d'alkyles.

Des alkylations de même nature sont possibles avec les esters cyanacétiques NC-CH_2-COOR.

8.1.18c – Alkylation d'esters, de cétones, d'aldéhydes, ou de nitriles

Aux réactions indiquées dans le paragraphe précédent, doivent être ajoutées celles d'autres composés à hydrogènes acides pouvant former un carbanion. C'est le cas d'esters, de nitriles, de cétones possèdant un groupe méthyne ou méthylène en α de ces groupes ($C_\alpha H$ ou $C_\alpha H_2$). L'acidité de ces hydrogènes est moindre que celle du méthylène des malonates ce qui nécessite l'emploi de bases fortes. Il faut que tout le substrat soit transformé en carbanion sinon des réactions secondaires sont possibles par réaction du carbanion sur une fonction cétone ou ester de molécule non encore traitée par la base comme dans l'aldolisation ou la réaction de *Claisen* : ces bases sont des hydrures alcalins, $NaNH_2$, *t*BuOK, le diéthylamidure ou le diisopropylamidure de lithium, Et_2NLi ou *i*Pr_2NLi, le *N*-isopropyl-*N*-cyclohexylamidure de lithium (très utilisé pour les esters et les nitriles) (schéma 8.123).

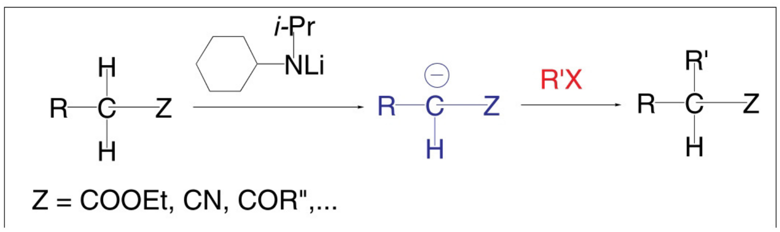


Schéma 8.123

Les solvants ne doivent pas être protiques, sinon ils peuvent neutraliser la base. Le DMF, le THF, l'ammoniac liquide, ou le 1,2-diméthoxyéthane sont les solvants les plus courants dans ce cas. Le DMSO est employé avec succès lors de l'alkylation des méthylcétones en présence de KOH.

Ce sont les mêmes agents alkylants qu'en synthèse malonique.

Lorsqu'une cétone aliphatique dissymétrique est alkylée, le mélange des deux composés possibles est obtenu. La réaction n'est donc pas régiosélective. Toutefois, différentes méthodes, non présentées ici, permettent d'obtenir l'isomère souhaité.

La réaction n'est pas directement applicable aux aldéhydes. Pour les alkyler, on prépare d'abord l'imine de la cyclohexylamine qui est alkylée par action de diéthylamidure de lithium puis de l'halogénure. L'imine est ensuite hydrolysée pour reformer l'aldéhyde (schéma 8.124).

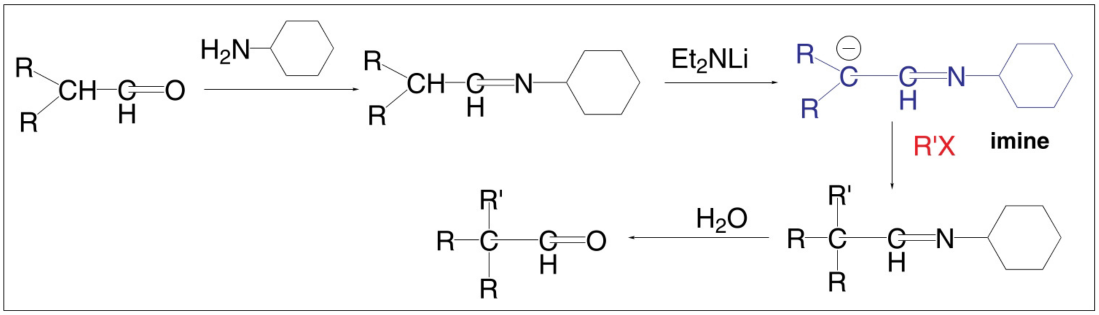


Schéma 8.124

Cette méthode ne présente aucune stéréosélectivité contrairement au **procédé SAMP *d'Enders***, 1979 (schéma 8.125). Le SAMP est le (*S*)-(-)-2-(méthoxyméthyl)-1-pyrrolidinamine. Dans ce procédé, l'aldéhyde est d'abord transformé en hydrazone par action du SAMP, composé chiral appelé hydrazone-SAMP. Traitée par *i*Pr_2NLi, le carbanion formé est immédiatement transformé en ion aza-énolate, l'atome de Li^+ est à la fois lié à l'azote (liaison ionique) et retenu par coordinance à l'oxygène du groupe méthoxy de l'hétérocycle. Dans ces conditions, la configuration de la double liaison est *E*. L'attaque de l'halogénure conduit à une nouvelle hydrazone avec un carbone asymétrique *S*. Une ozonolyse dans le diméthylsulfure fournit l'aldéhyde énantiomériquement pur et le dérivé nitroso du SAMP qui, par réduction par l'action du zinc dans l'acide acétique, permet d'obtenir le SAMP qui peut être recyclé.

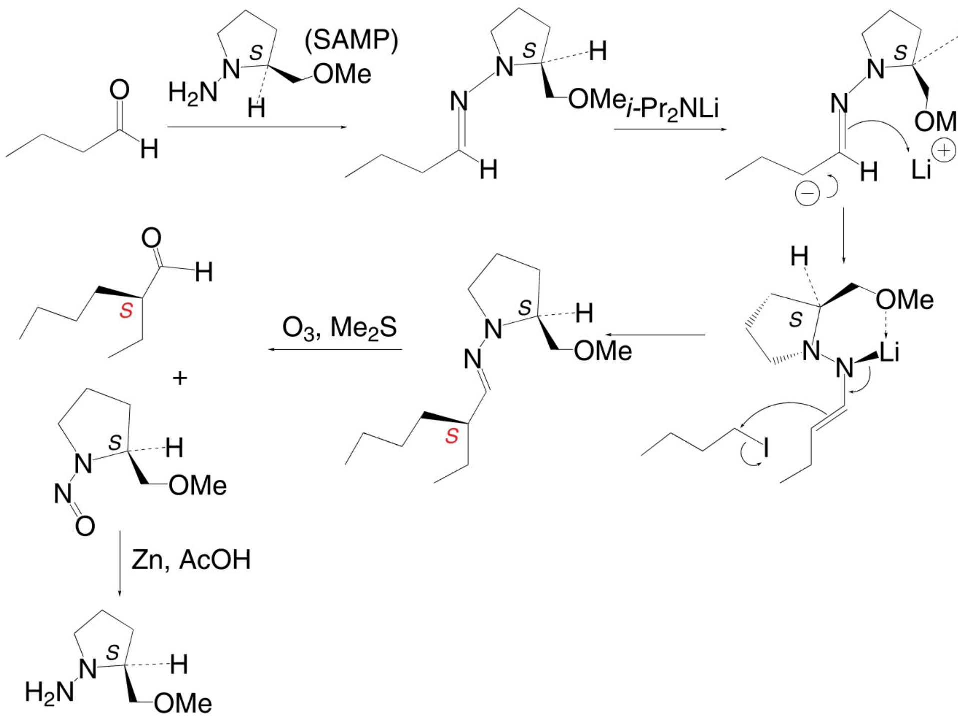


Schéma 8.125

Le RAMP est l'inverse optique (*R*) du SAMP. Il conduit à un résultat stéréochimique inverse de celui du SAMP.

8.1.18d – Alkylation des sels d'acides carboxyliques

Les sels d'acides carboxyliques, RCH_2-COOH, R(R')CH-COOH, peuvent être alkylés sur $C_\alpha H$ ou $C_\alpha H_2$ par des halogénures d'alkyle, de benzyle ou allyliques, ce qui présente un avantage pour préparer des acides, R(R')(R")C-COOH, sur la synthèse malonique, laquelle est limitée à la synthèse d'acides avec un $C_\alpha H$, (R)(R')CH-COOH (schéma 8.126).

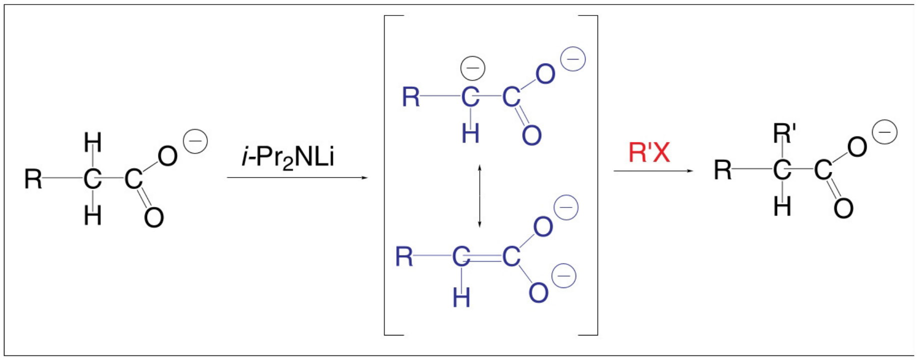


Schéma 8.126

La réaction est effectuée avec une base forte, le di*iso*propylamidure de lithium, car le dianion lithié résultant présente une meilleure solubilité dans les solvants que les dianions d'autres métaux alcalins. Ce dianion a une structure de diénolate.

8.1.18e – Alkylation des sels d'acides aromatiques

La réaction indiquée au paragraphe précédent est applicable aux sels d'acides aromatiques substitués par un groupe méthyle en position *ortho* ou *para* (schéma 8.127).

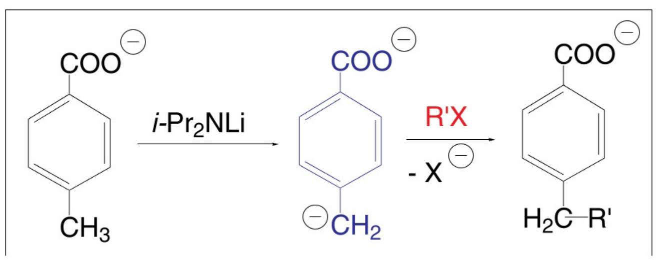


Schéma 8.127

8.1.18f – Alkylation de carbones activés par la présence d'hétéroéléments

Le caractère électroattracteur -*I* des hétéroéléments O, N, S rend acides les hydrogènes des groupes $C_\alpha H$ et $C_\alpha H_2$.

Les amines tertiaires aliphatiques peuvent être alkylées en position α.

L'acidité de NH des amines aliphatiques secondaires est supérieure à celle de $C_\alpha H_2$ ce qui nécessite de substituer d'abord H de NH par un groupe COR (amide), COOR (carbamate), NO (nitrosamine), ou autre, avant d'effectuer l'alkylation, puis de le retirer ensuite par une méthode adéquate.

Dans le cas d'une nitrosamine (**A**) (schéma 8.128), l'amine secondaire est traitée successivement par le nitrite d'éthyle dans le THF puis par *i*-Pr_2NLi, ce qui conduit à un composé lithié en position α de l'azote. Ce composé peut ensuite être alkylé par un halogénure, mais peut aussi donner lieu à de nombreuses autres réactions des carbanions (en particulier la réaction avec des cétones, avec formation d'alcools). Le produit alkylé subit une hydrogènolyse en présence de nickel de *Raney* ce qui retire le groupe NO.

Cette propriété des hétéroéléments est mise à profit pour la **préparation d'aldéhydes**. Le *sym*-trithiane est un hétérocycle qui possède trois groupes méthylènes activés

par la présence des atomes de soufre (**B**). En présence d'un équivalent de butyllithium dans le THF, il se forme un sel qui peut être alkylé par un halogénure. Le composé formé, 2-alkyl-*sym*-trithiane, est alors décomposé en présence de chlorure mercurique et d'oxyde de mercure dans le méthanol en un acétal qui, par hydrolyse, libère un aldéhyde. Une réaction comparable peut être effectuée avec le 1,3-dithiane (**C**).

Les 1,3-dithianes sont désulfurés par le nickel de *Raney* en alcane.

Les 1,3-dithianes substitués en position 2 sont considérés comme des **synthons d'aldéhydes**. En effet ce système hétérocyclique qui peut subir de nombreuses réactions sans transformation, et par lesquelles une fonction aldéhyde serait, au contraire, transformée, peut libérer cette fonction selon la nécessité de la synthèse, le moment venu, par une hydrolyse. Le **synthon** est donc l'équivalent « caché » d'une fonction donnée qui peut être rétablie au cours d'une synthèse multi-étape, par une réaction spécifique.

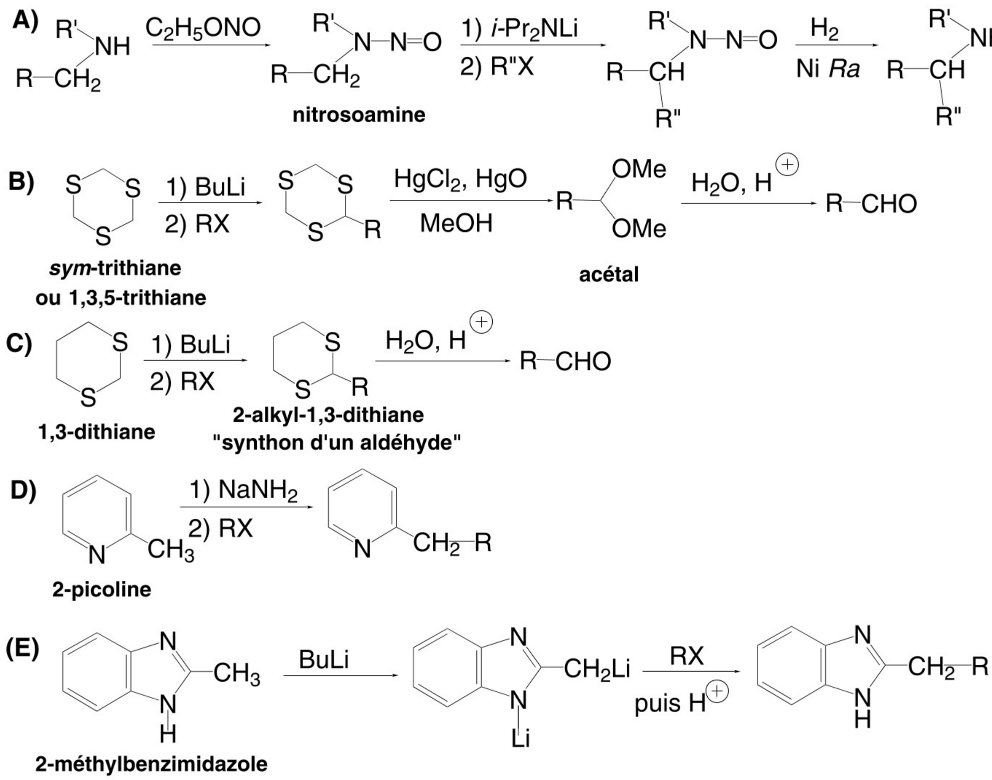


Schéma 8.128

L'hétéroélément peut agir *via* un hétérocycle sur les hydrogènes d'une chaîne latérale. Ainsi les 2- et 4-picolines (2- et 4-méthylpyridines) traitées par l'amidure de sodium, puis par un halogénure, fournissent des dérivés alkylés correspondants (**D**). Le 2-méthylbenzimidazole, traité par le butyllithium forme un dianion, l'addition d'un halogénure conduit à l'alkylation en position 2 (**E**).

Ces propriétés des hétérocycles ont été à l'origine **d'une synthèse des aldéhydes, cétones** et **acides carboxyliques**, **la synthèse de *Meyers***, 1976. L'hétérocycle est alors la 3,3,5-triméthyl-dihydro-1,3-oxazine substituée en position 2, soit par un groupe aliphatique ou aralkyle primaire ou secondaire, soit par CH_2COOR. En traitant ces composés par le *n*-butyllithium, puis par un halogénure, le groupe CH_2 ou CH lié à l'hétérocycle est alkylé. Le cycle est ensuite réduit par le borohydrure de sodium. Une hydrolyse, en présence d'acide oxalique, décompose la molécule en libérant un aldéhyde (schéma 8.129).

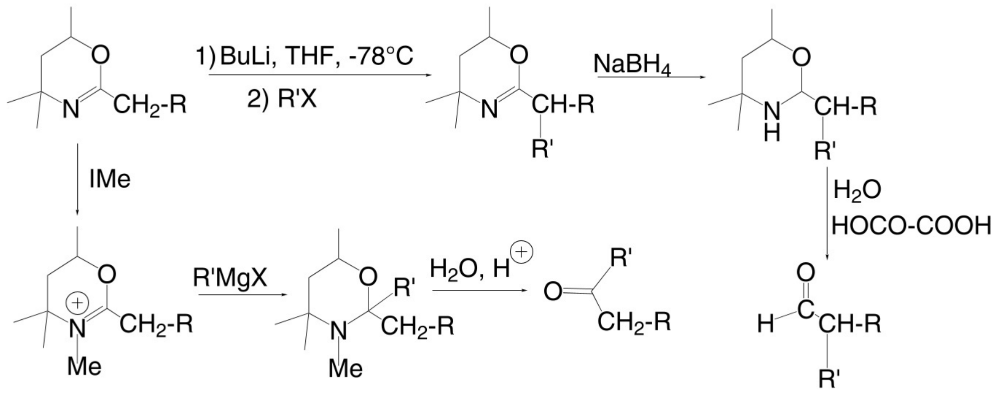


Schéma 8.129

L'action de l'iodure de méthyle sur le composé de départ forme un sel d'iminium, qui, par réaction avec un organomagnésien, suivie d'une hydrolyse permet la formation de cétones.

8.1.19 – Acylation de carbones activés par les groupes ou atomes environnants

Les composés ayant un groupe méthyne ou méthylène activé par deux groupes électroattracteurs Z et Z' définis au § 8.1.18a forment des sels de sodium en présence du métal divisé dans un solvant aromatique (benzène ou toluène). Ces sels réagissent ensuite avec les chlorures d'acides, ou les chloroformiates, ROCOCl, pour fournir les composés *C*-acylés correspondants (schéma 8.130).

Dans le cas où Z et / ou Z' sont des groupes RCO, il se forme aussi de petites quantités de composés *O*-acylés. L'utilisation des sels de thallium(I) des composés de départ oriente la réaction vers une *O*-acylation.

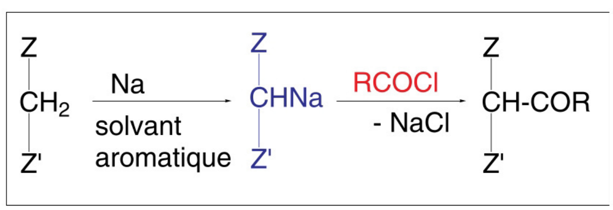


Schéma 8.130

Les anhydrides réagissent aussi, mais sont assez peu utilisés. Si le composé obtenu par cette réaction est triacylé, l'hydrolyse contrôlée peut conduire au retrait spécifique de l'un de ces groupes qui peut être l'un des groupes acyles du composé de départ.

L'acylation des cétones aliphatiques $RCOCH_2R'$ est effectuée par addition de chlorure d'acide au sel formé en présence d'amidure de sodium ou de triphénylméthylsodium, Ph_3CNa (préparé à partir de triphénylchlorométhane et d'amalgame de sodium Hg-Na) dans l'éther. Dans certains cas, une *O*-acylation accompagne la *C*-acylation. Elle peut être diminuée en travaillant dans des conditions expérimentales particulières, par exemple, en diminuant la température de la réaction ou en augmentant le nombre d'équivalents de sel par rapport au chlorure d'acide.

Les esters, RCH_2COOR', sont acylés sur le méthylène à partir de leurs sels de lithium obtenus par action du *N*-isopropylcyclohexylamidure de lithium à –78 °C.

Les **réactions de *Claisen*, et de *Dieckmann*** sont d'autres solutions très importantes pour l'acylation des esters (§ 10.4.2) (schéma 8.131).

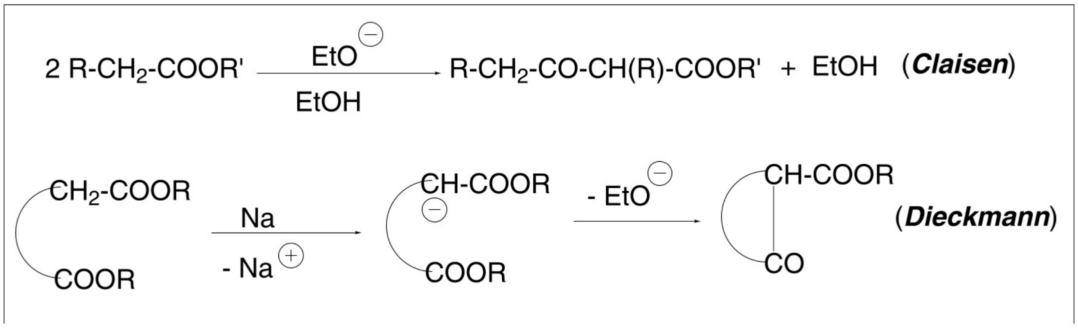


Schéma 8.131

Les sels de lithium d'acides carboxyliques forment des dianions lorsqu'ils sont traités par *i*Pr_2NLi. Comme avec les halogénures, RX, ils sont acylés sur $C_\alpha H$ par les chlorures d'acides, RCOCl : des β-céto acides en sont le résultat.

Ces composés peuvent aussi être obtenus par action d'un ester carboxylique sur le dianion (difficilement, avec les acides, R(R')CH-COOH) (schéma 8.132). Les formiates produisent des acides α-formylés qui ont la particularité de se décarboxyler immédiatement pour conduire à un aldéhyde.

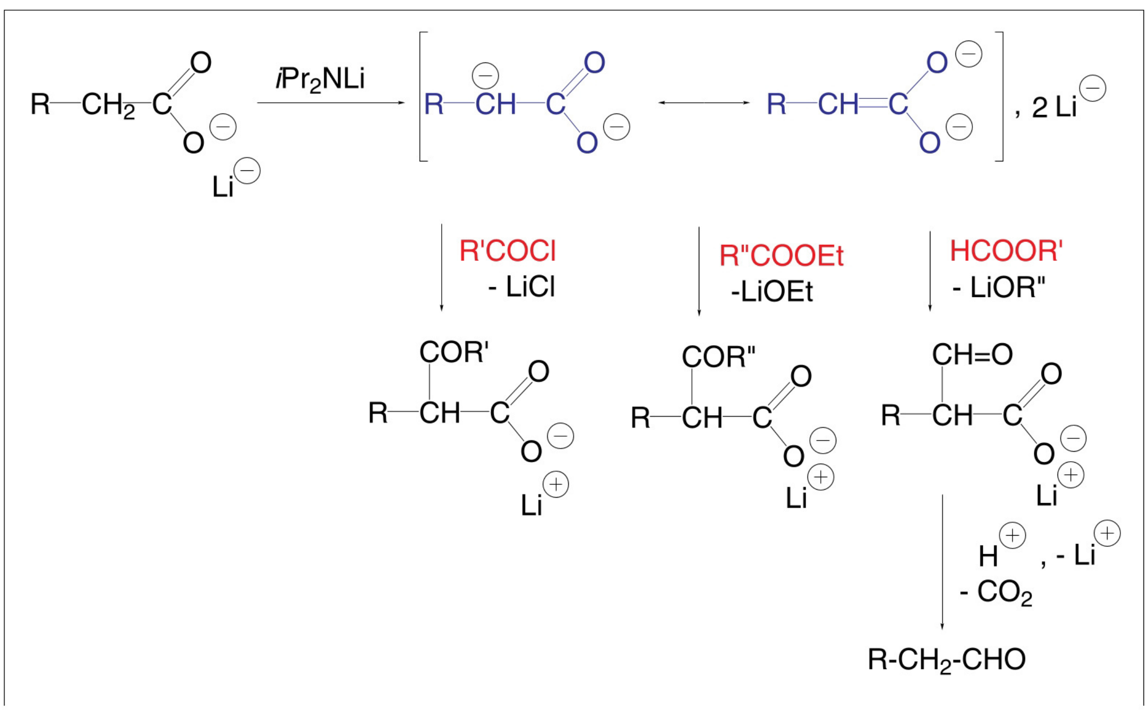


Schéma 8.132

Les β-céto acides sont aussi décarboxylés en cétones, mais par chauffage.

8.1.20 – Alkylation d'un carbone acétylènique

Pour un composé AH, l'acidité est d'autant plus forte que A est plus électronégatif ou électroattracteur. Pour le le carbone, le caractère électroattracteur qu'il exerce sur les hydrogènes est fonction de son hybridation. Les électrons d'orbitales « s » sont plus retenus par le noyau atomique que les électrons d'orbitales « p ». Lorsqu'il y a hybridation, plus le caractère « s » sera élevé, comme dans l'hybridation « sp », plus le carbone ainsi hybridé aura un caractère électroattracteur, ce qui rendra l'hydrogène qui lui est lié, plus acide par rapport à celui lié à un carbone hybridé « sp^2 » d'un alcène, ou à un carbone hybridé « sp^3 » d'un alcane, comme le montre les pKa des hydrogènes de l'acétylène, de l'éthylène et de l'éthane du schéma 8.133.

La structure de l'ion acétylure (ou ion alcynyle) est isoélectronique de celle de l'ion cyanure (voir schéma 8.133). Cet ion est formé lorsqu'un alcyne terminal est traité par une base alcaline forte comme l'amidure de sodium dans l'ammoniac liquide ou par le *n*-butyllithium dans le diéthyl éther.

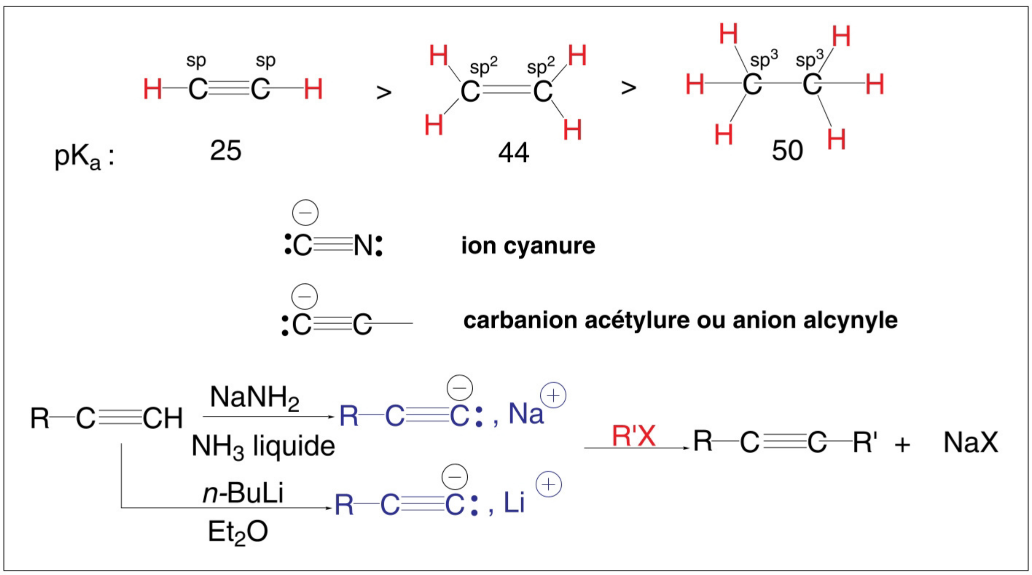


Schéma 8.133

La réaction avec l'halogénure donne de meilleurs résultats si l'acétylure de lithium est complexé par la diéthylènediamine ce qui évite l'aggrégation des molécules lithiées et les rend plus réactives. L'halogénure, R'X, doit être primaire, et non ramifié en position β, afin d'éviter les réactions d'éliminations. L'halogénure peut être remplacé par un sulfate ou un tosylate d'alkyle, comme pour la formation des nitriles.

Dans le cas de **l'acétylène** (**ou éthyne**), l'acétylure est obtenu par action du sodium dans l'ammoniac liquide ou dans un mélange de THF et de DMF. Une seconde alkylation est évidemment possible dans ce cas. Si deux équivalents de base sont ajoutés à l'alcyne, une double alkylation peut avoir lieu, celle déjà indiquée et celle du carbone en position α de la triple liaison, en raison du caractère acide des hydrogènes portés par ce carbone (schéma 8.134). Il est intéressant de remarquer que l'acétylène mis à barboter dans une solution ammoniacale de chlorure cuivreux ou de nitrate d'argent conduit à des acétylures de cuivre ou d'argent qui ont la particularité d'être instables: aussitôt secs, ils explosent.

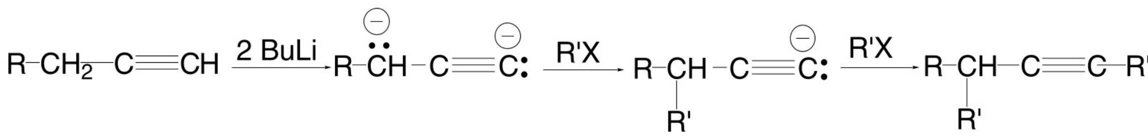


Schéma 8.134

L'action d'un époxyde sur l'ion acétylure conduit à des alcools acétylèniques (schéma 8.135).

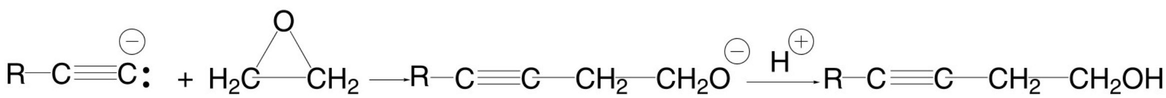


Schéma 8.135

Les organomagnésiens préparés à partir d'**alcynes terminaux** (ou alcynes vrais) réagissent avec des halogénures suffisamment actifs, allyliques, benzyliques ou propargyliques, mais pas avec les halogénures aliphatiques primaires (schéma 8.136).

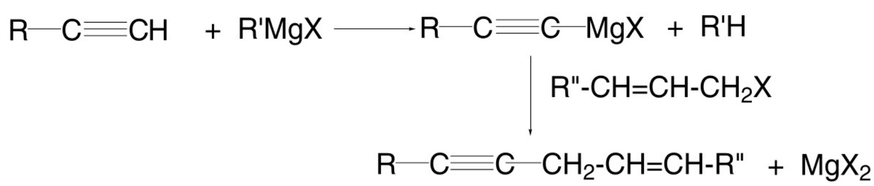


Schéma 8.136

8.1.21 – Substitutions nucléophiles par les dérivés soufrés

8.1.21a – Acide sulfhydrique et ses sels

L'acide sulfhydrique, H_2S, réagit avec les halogénures (et esters sulfuriques ou sulfoniques) d'alkyles primaires, et plus difficilement avec les secondaires pour former des **thiols**. La réaction n'a pas lieu avec les réactifs tertiaires car des éliminations ont lieu. En fait, le plus souvent, la réaction s'effectue sur NaSH obtenu par barbotage de l'acide dans la soude ou la potasse (**A**, schéma 8.137). Souvent, un **thioéther** accompagne le thiol. La catalyse par transfert de phase est souvent utilisée.

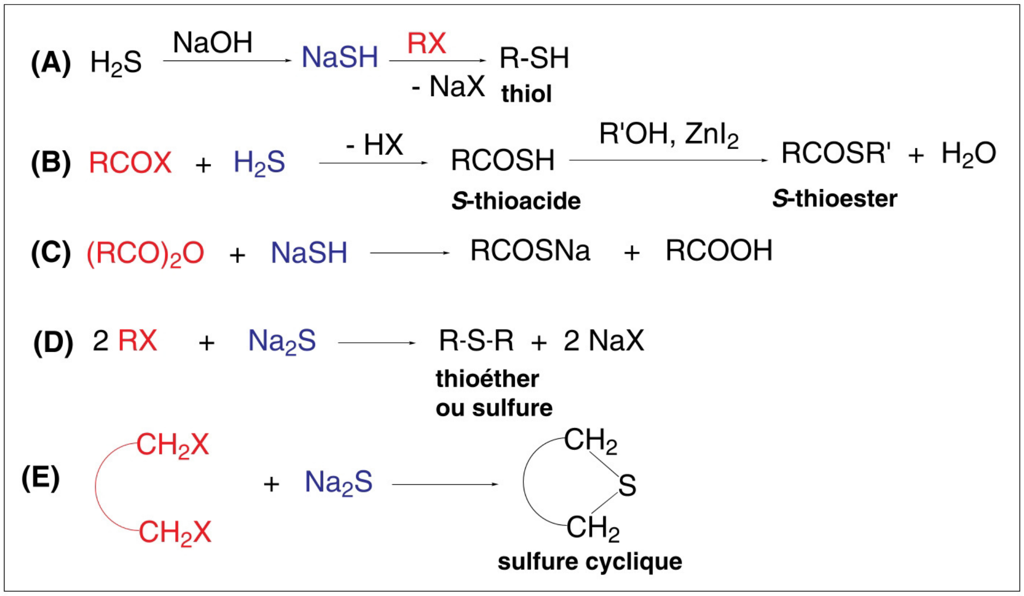


Schéma 8.137

Les **chlorures d'acides** réagissent sur H_2S pour former des ***S*-thioacides** RCOSH (**B**), **les anhydrides** et **les esters** aryliques conduisent à un résultat semblable à partir de NaSH (**C**). En présence d'alcools et d'iodure de zinc les *S*-thioacides forment des *S*-thioesters, RCOSR'.

Le sulfure de sodium, Na_2S, fournit un **thioéther** ou **sulfure**, RSR, lorsqu'il est traité par deux équivalents d'halogénure (**D**). Les composés dihalogénés peuvent conduire par cette réaction à des composés cycliques (**E**).

8.1.21b – Thiols et thiolates

Les thiolates alcalins, RSNa (ou K), réagissent facilement avec les halogénures (et esters sulfuriques ou sulfoniques) d'alkyles primaires et secondaires pour former des **thioéthers** ou **sulfures**, RSR' (schéma 8.138). Avec les anhydrides et les esters aryliques, la réaction conduit à des *S*-thioesters. Le thiol lui-même ne peut être utilisé qu'en présence d'une base, le DBU (figure 8.5), dans le benzène.

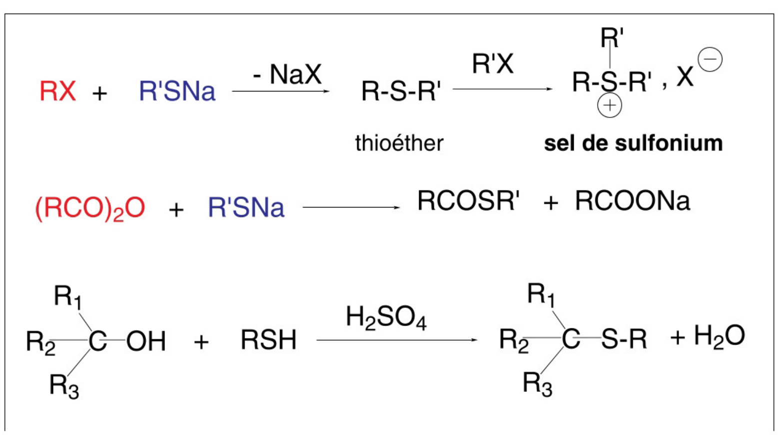


Schéma 8.138

Les alcools tertiaires réagissent sur les thiols en présence d'acide sulfurique pour former un **sulfure**.

Les thioéthers forment des **sels de sulfonium** en présence d'halogénures d'alkyles, plus particulièrement les iodures.

8.1.21c – Thiourée

La thiourée est souvent un réactif de choix pour la préparation de thiols. Un halogénure forme un **sel de *S*-alkyl*iso*thiouronium** qui est décomposé par une base alcaline en produisant un thiolate à côté d'urée qui, dans les conditions de la réaction, est décomposée en cyanamide et eau (schéma 8.139).

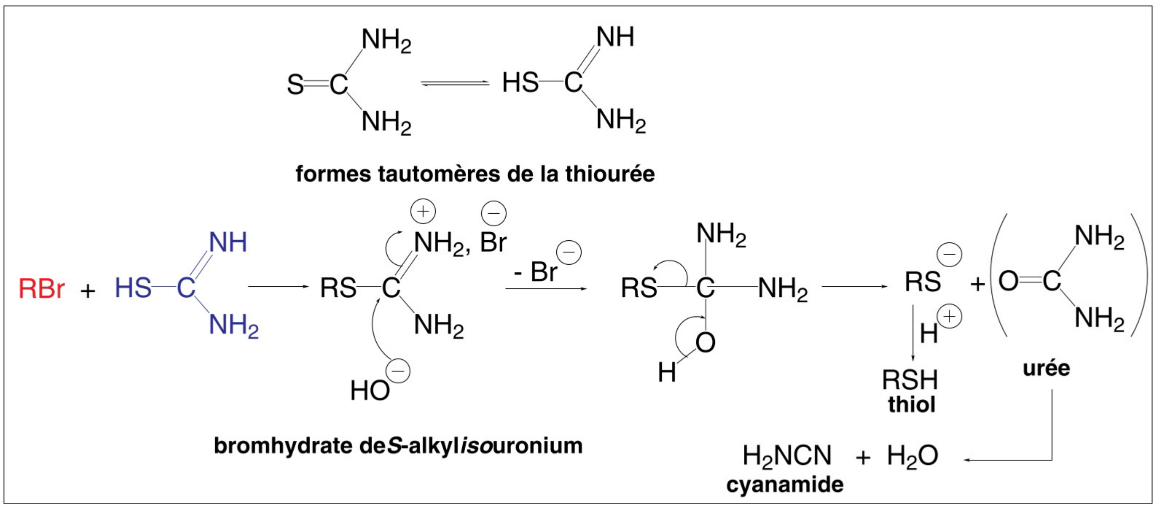


Schéma 8.139

8.1.21d – Ion thiosulfate

Comme la thiourée, les ions thiosulfates permettent de préparer les thiols. La réaction entre ce sel et un halogénure d'alkyle conduit au **sel de *Bunte*,** R-S-SO_3^-, qui, par hydrolyse basique, fournit le thiolate. Dans certaines conditions, par réaction avec le sel de *Bunte*, le thiolate peut être transformé en di, tri ou tétrasulfure (schéma 8.140).

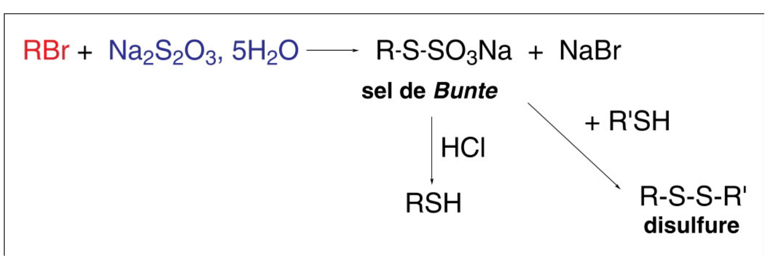


Schéma 8.140

8.1.21e – Sels d'acides sulfiniques et ion sulfite

Les halogénures d'alkyles réagissent avec les sels d'**acides sulfiniques** (ou les acides en présence de DBU (figure 8.5) pour conduire à des **sulfones** (schéma 8.141).



Schéma 8.141

Les sulfites alcalins forment en présence d'halogénures d'alkyles des sels d'**acides sulfoniques**.

8.1.22 – Autres substitutions nucléophiles faisant intervenir un composé minéral

8.1.22a – Anion cyanure

La réaction des halogénures aliphatiques primaires, benzyliques et allyliques sur les cyanures alcalins dans le DMSO constitue la méthode principale de préparation des **nitriles** correspondants (**synthèse de *Kolbe***, 1832). Le mécanisme est S_N2. En raison du **caractère ambident de l'ion cyanure** (schéma 8.142), RX est attaqué par l'atome du nucléophile le plus polarisable, dans ce cas, le carbone.

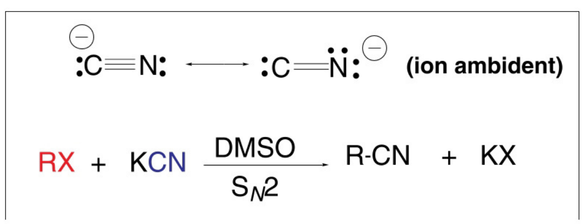


Schéma 8.142

Dans certains cas, et avec d'autres solvants que le DMSO, la catalyse par transfert de phase et l'utilisation des ultrasons rend la réaction plus rapide. Les halogénures aliphatiques secondaires réagissent très difficilement, voire pas du tout, et les halogénures tertiaires conduisent à une réaction d'élimination. Les nitriles vinyliques sont préparés par cette réaction, soit à partir de cyanure de cuivre(I), soit à partir du cyanure de potassium en présence de nickel, entre autres.

Dans le cas général, lorsqu'on utilise le cyanure d'argent ou de cuivre(I), la réaction s'oriente alors vers la formation d'un **isocyanure RNC** (schéma 8.143). La précipitation de l'halogénure d'argent facilite la formation d'un carbocation R^+ et par conséquent une réaction S_N1: l'attaque de celui-ci par l'ion CN^- se fait par l'atome qui possède de plus haute densité électronique, l'azote.

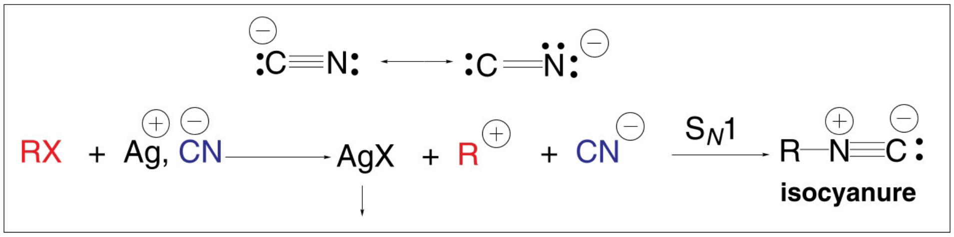


Schéma 8.143

Les halogénures peuvent être remplacés par les sulfates, les tosylates, les triflates (surtout vinyliques et avec LiCN). Les cyanures peuvent être remplacés par le cyanotriméthylsilane, Me_3SiCN, qui réagit avec les halogénures aliphatiques tertiaires en présence d'un acide de *Lewis*, $SnCl_4$ (schéma 8.144).

$$RX \xrightarrow[SnCl_4]{Me_3SiCN} RCN$$

Schéma 8.144

L'action de NaCN, Me_3SiCl, et de traces d'iodure de sodium sur les alcools aliphatiques primaires, secondaires ou tertiaires dans un mélange de diméthylformamide et d'acétonitrile conduit aux nitriles correspondants avec de bons rendements (schéma 8.145).

$$R^{-}OH + NaCN \xrightarrow[DMF,\ CH_3CN]{Me_3SiCl,\ INa} R\text{-}CN$$

Schéma 8.145

Les chlorures d'acides réagissent sur le cyanure de cuivre(I) pour former des **acylnitriles** (schéma 8.146). Le mécanisme est encore incertain.

$$RCOCl + Cu(I)CN \longrightarrow \underset{\textbf{acylnitrile}}{RCO\text{-}CN} + CuCl$$

Schéma 8.146

8.1.22b – Anion azoture

Les azides alcalins comme NaN_3 (composés explosifs lorsqu'ils sont chauffés à sec ou sous l'effet d'un choc, d'où leur utilisation dans les airbags) réagissent avec les halogénures d'alkyles (mécanisme S_N2) et les chlorures d'acides (ou les anhydrides d'acides) pour former respectivement des **alkyl azides** RN_3, et des **acyl azides**, $RCON_3$.

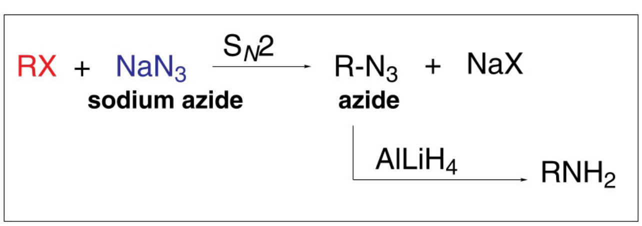


Schéma 8.147

Ces réactions sont facilitées par la catalyse par transfert de phase ou par action des ultrasons. Les halogénures aliphatiques tertiaires réagissent mieux en présence de chlorure de zinc dans le sulfure de carbone. Les alkylazides peuvent être réduits en amines par l'hydrure de lithium aluminium dans l'éther (schéma 8.147). Les acylazides obtenus aussi par la réaction de *Curtius* (§ 6.15.2e) conduisent aux isocyanates, RNCO, par chauffage.

Les azides alcalins peuvent aussi réagir avec les alcools, les mésylates, les tosylates aliphatiques ou les époxydes (dans ce dernier cas, il se forme un β-azido alcool qui peut être cyclisé en aziridine, en présence de triphénylphosphine, Ph_3P) (schéma 8.148).

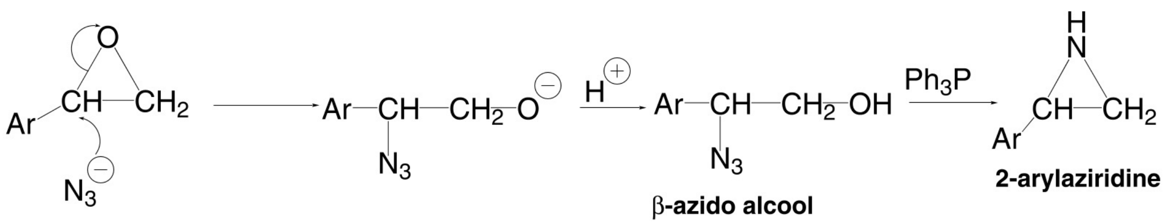


Schéma 8.148

8.1.22c – Anion nitrite

Les nitrites alcalins réagissent avec les bromures et iodures d'alkyles primaires et secondaires pour former les **dérivés nitrés** correspondants (mécanisme S_N2) (schéma 8.149).

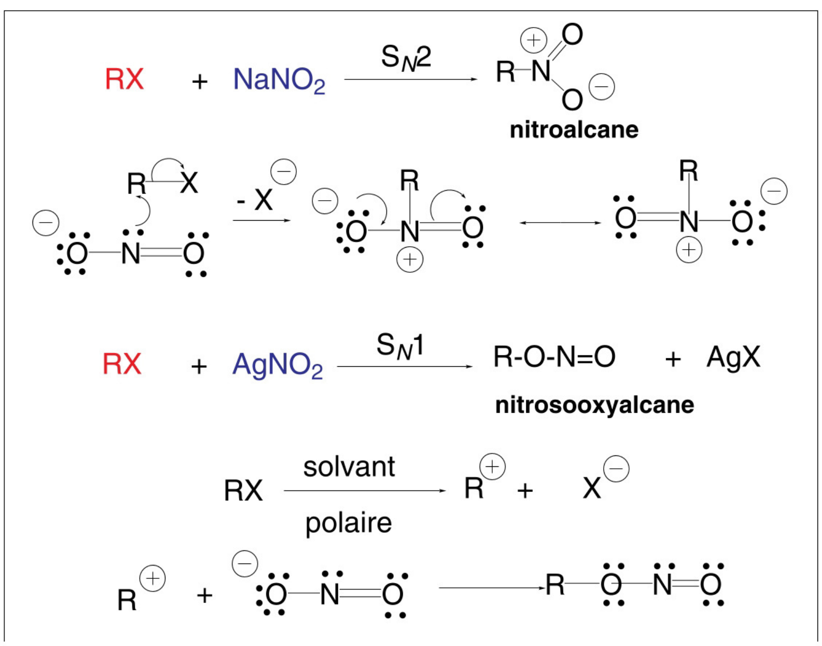


Schéma 8.149

Le nitrite d'argent ne réagit qu'avec les iodures et bromures d'alkyles primaires. Les **nitroso-oxyalcanes**, RO-N=O (ou **nitrites d'alkyles**), sont très souvent les produits secondaires de ces réactions en raison du caractère ambident de l'anion nitrite. Ils peuvent être prépondérants si la réaction est effectuée avec les halogénures d'alkyles secondaires ou tertiaires et le nitrite d'argent (mécanisme S_N1).

8.1.22d – Anions cyanate et thiocyanate

Les anions cyanate, NCO^-, et thiocyanate, NCS^-, sont ambidents. Ils sont, respectivement, les bases conjuguées des acides cyanique et thiocyanique, HNCO et HNCS. Il est donc envisageable que leurs réactions avec des halogénures d'alkyles conduisent à un mélange de composés, substitués sur *N* et *O* (pour les cyanates) ou *N* et *S* (pour les thiocyanates) (schéma 8.150).

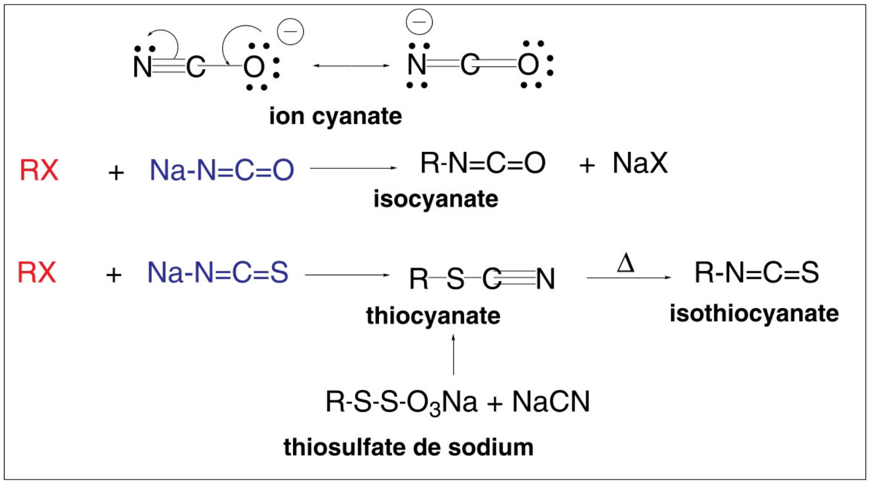


Schéma 8.150

En fait, les cyanates réagissent toujours par une *N*-alkylation qui conduit aux **isocyanates**, RNCO.

Par contre, les thiocyanates conduisent dans la majorité des cas à des **thiocyanates d'alkyles**, R-SCN, par une *S*-alkylation. Ces derniers sont plus facilement préparés par action du cyanure de sodium sur le thiosulfate de sodium. Ils se réarrangent par chauffage en **isothiocyanates**, RNCS, thermodynamiquement plus stables.

8.1.23 – Autres substitutions nucléophiles faisant intervenir un composé organométallique

Dans les paragraphes précédents quelques réactions faisant intervenir des organomagnésiens ont été indiquées. Dans celui-ci, sont rassemblées quelques autres réactions importantes.

8.1.23a – Réaction de couplage avec les halogénures

En plus des dérivés lithiés, de nombreux composés organométalliques plus ou moins complexes sont capables d'effectuer un couplage entre leurs groupes organiques et ceux des halogénures. Seuls, quelques exemples sont donnés ci-après.

→ Les **organomagnésiens** ou **réactifs de *Grignard*** (1900)

Ils sont facilement préparés à partir d'halogénures divers et de copeaux de magnésium dans l'éther ou le THF anhydre, sous atmosphère inerte (azote, par exemple). Le couplage de ces composés avec d'autres halogénures n'est possible que si ces derniers sont suffisamment réactifs, par exemple, allyliques (mais des réarrangements sont toujours possibles) ou benzyliques (schéma 8.151).

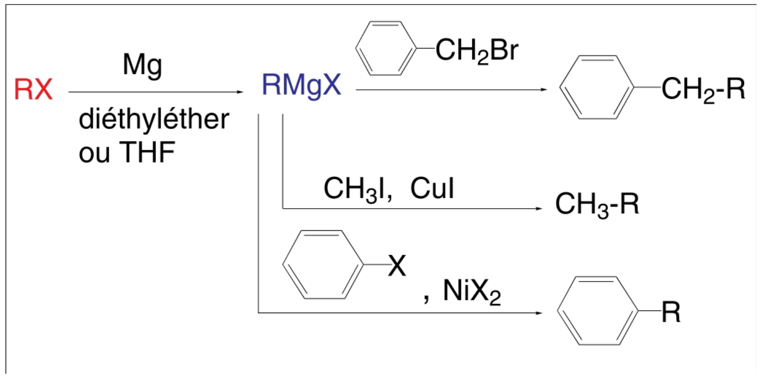


Schéma 8.151

Les réactions avec des halogénures d'alkyles primaires ou secondaires sont possibles à condition d'additionner au milieu un catalyseur comme les sels cuivreux pour les halogénures primaires. Certains complexes du palladium ainsi que les sels ferriques catalysent les réactions avec les halogénures vinyliques. Les sels de Ni(II) sont utilisés pour le couplage d'organomagnésiens dérivés d'halogénures d'alkyles primaires, secondaires, ou d'aryles, avec des halogénures vinyliques ou d'aryles.

Dans ce type de réaction de couplage, les organomagnésiens sont de plus en plus souvent remplacés par les organocuprates car, contrairement aux organomagnésiens, ces derniers ne réagissent pas avec diverses fonctions carbonylées ou autres pouvant être présentes dans l'halogénure.

Les organomagnésiens d'alcynes terminaux, RC≡CH, R-C≡C-MgX, sont facilement préparés par action d'organomagnésien (CH_3MgBr, par exemple) directement sur l'alcyne en raison de l'acidité de H de CH (schéma 8.152). Ils peuvent réagir avec de nombreux halogénures dans la mesure où ces derniers sont très actifs, comme les halogénures benzyliques, allyliques et propargyliques, mais pas les halogénures d'alkyles. Dans ce dernier cas, on utilise l'organolithien correspondant de l'alcyne complexé par le tétraméthyléthylènediamine (TMEDA).

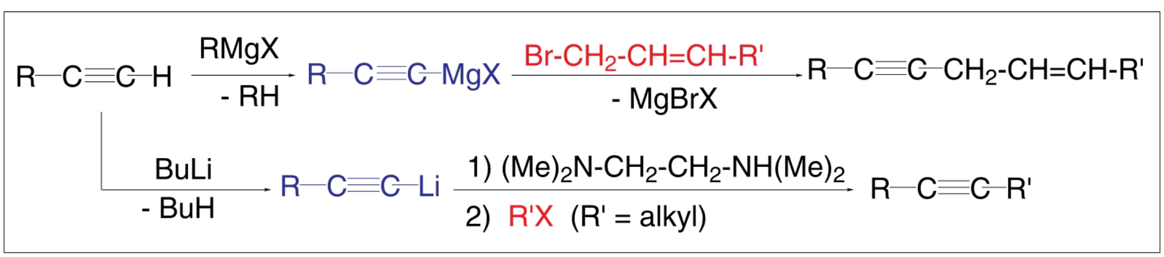


Schéma 8.152

Lorsque l'halogénure est un chlorure d'acide, les organomagnésiens, RMgX, forment une cétone, R'COR, mais elle réagit immédiatement avec l'organomagnésien présent dans le milieu par une réaction d'addition sur le groupe carbonyle (§ 10.8.1) ce qui forme le sel d'un alcool tertiaire. Lorsque la cétone ainsi formée est peu réactive envers l'organomagnésien, par exemple en raison d'un encombrement stérique important, la cétone peut être obtenue. On peut aussi ajouter l'organomagnésien lentement sur le chlorure d'acide ce qui limite la possibilité de réaction secondaire. Dans la mesure où la réaction de couplage passe par un intermédiaire tétraèdrique, une solution évitant la réaction

secondaire est de l'effectuer en présence d'un réactif qui forme un composé stable en piègeant l'alcoolate formé, comme le triméthylchlorosilane (schéma 8.153).

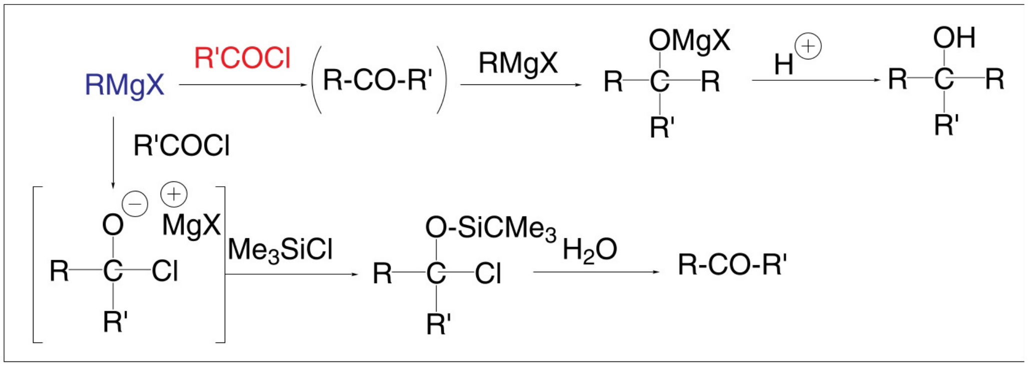


Schéma 8.153

Ce composé est isolé, puis traité, pour libérer la cétone. Certains catalyseurs ferriques ou cuivreux orientent la réaction de couplage vers la cétone aux dépens de l'alcool tertiaire.

→ Les composés organocuivreux et organocuprates

Dans ces réactions avec les halogénures, les organocuprates remplacent avantageusement les organomagnésiens. Ils sont très variés.

Les composés organocuivreux, RCu, sont préparés à partir de cuivre(0) activé obtenu par action de naphtalène-lithium sur un complexe iodure cuivreux-triphénylphosphine, CuI-P(Ph)$_3$. Le cuivre est ensuite transformé en composé organo cuivreux par action d'halogénures d'alkyles, d'aryles ou vinyliques (qui peuvent contenir des groupes tels que cyano, ester, chloro, sans réaction secondaire, en raison de leur moindre réactivité comparée à celle des organomagnésiens correspondants). Dans le cas où R' de R'X est un groupe alkyle, l'organocuivreux peut réagir avec une seconde molécule pour former un alcane R-R. Ces composés organocuivreux réagissent avec les halogénures d'acides (pouvant contenir un groupe COOR", CN, ou chloro) pour former des cétones (schéma 8.154).

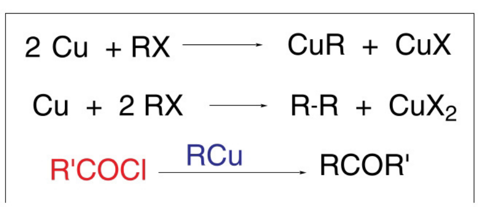


Schéma 8.154

Les réactifs de *Gilman*, R$_2$CuLi, organocuprates de lithium, sont préparés par action de composés lithiés RLi sur un halogénure cuivreux (souvent CuI) dans l'éther à basse température, ou en ajoutant un organocuivreux à une solution d'alkyllithium (schéma 8.155). La nature de R est variée : alkyle primaire (mais pas secondaire ou tertiaire), allylique, vinylique ou aromatique. Des méthodes faisant intervenir des catalyseurs pour l'utilisation de réactifs de *Gilman* dérivés de groupes alkyles secondaires ou tertiaires ont été mises au point mais dépassent le cadre de cet ouvrage.

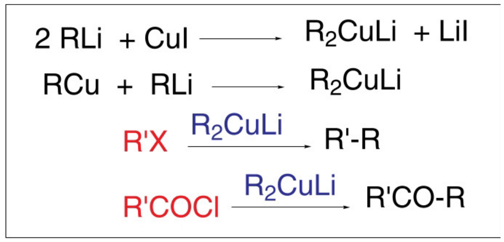


Schéma 8.155

Les halogénures R'X du couplage peuvent être aliphatiques primaires, allyliques, benzyliques, aromatiques, vinyliques et même allèniques. Ils peuvent contenir un groupe carbonylé. R et R' ne peuvent être secondaires ou tertiaires. Toutefois, l'emploi de PhS(R)CuLi avec R secondaire permet des couplages avec des iodures d'alkyles primaires. Inversement, les réactifs, $R_2Cu(CN)Li_2$, préparés par action de 2 RLi sur CuCN à –78 °C, avec R primaire, voire vinylique, mais pas aromatique, permettent des couplages avec des halogénures secondaires.

Avec les halogénures d'acides, les réactifs de *Gilman* se montrent plus intéressants que les organomagnésiens et les simples organocuivreux. En effet, dans la mesure où ces réactifs n'attaquent pas les fonctions carbonylées, la cétone RCOR' (schéma 8.160) est obtenue sans produit secondaire. R' peut être un groupe alkyle primaire, secondaire, tertiaire, aromatique et peut contenir un groupe cyano, ester nitro, cétonique ou un un halogène comme l'iode. Par contre, R du réactif de *Gilman* est limité aux groupes alkyles primaires et vinyliques. Toutefois, les groupes R secondaires et tertiaires aliphatiques peuvent être acceptés moyennant l'emploi de réactifs particuliers, PhS(R)CuLi, ou de méthylalkylcuprates de magnésium, RMeCuMgX. Les groupes alkyles secondaires sont aussi introduits *via* le réactif, RCu(CN)ZnI.

→ Organocadmiens et organozinciques

Préparés à partir d'organomagnésiens et de chlorure de cadmium, $CdCl_2$, les organocadmiens, R_2Cd, réagissent avec les chlorures d'acides, y compris s'ils contiennent un groupe ester. Dans ces composés, R est un groupe alkyle primaire ou aryle. Les organozinciques, ont un comportement proche des organocadmiens.

8.1.23b – Réaction de couplage avec les acétals, cétals, orthoesters et époxydes

→ Les organomagnésiens

Les organomagnésiens réagissent avec certains composés ayant une liaison C-O-R, comme les acétals, cétals pour former des éthers, et avec les orthoesters, des cétals, ou acétals avec les orthoformiates. L'hydrolyse des cétals et acétals conduit aux cétones et aldéhydes correspondants (schéma 8.156). Les éthers ne réagissent pas avec les organomagnésiens (c'est le diéthyléther qui est le solvant le plus utilisé pour leur préparation). Toutefois, en présence de catalyseurs comme le bromure cuivreux, CuBr, ou des complexes du nickel, les éthers allyliques et vinyliques peuvent réagir.

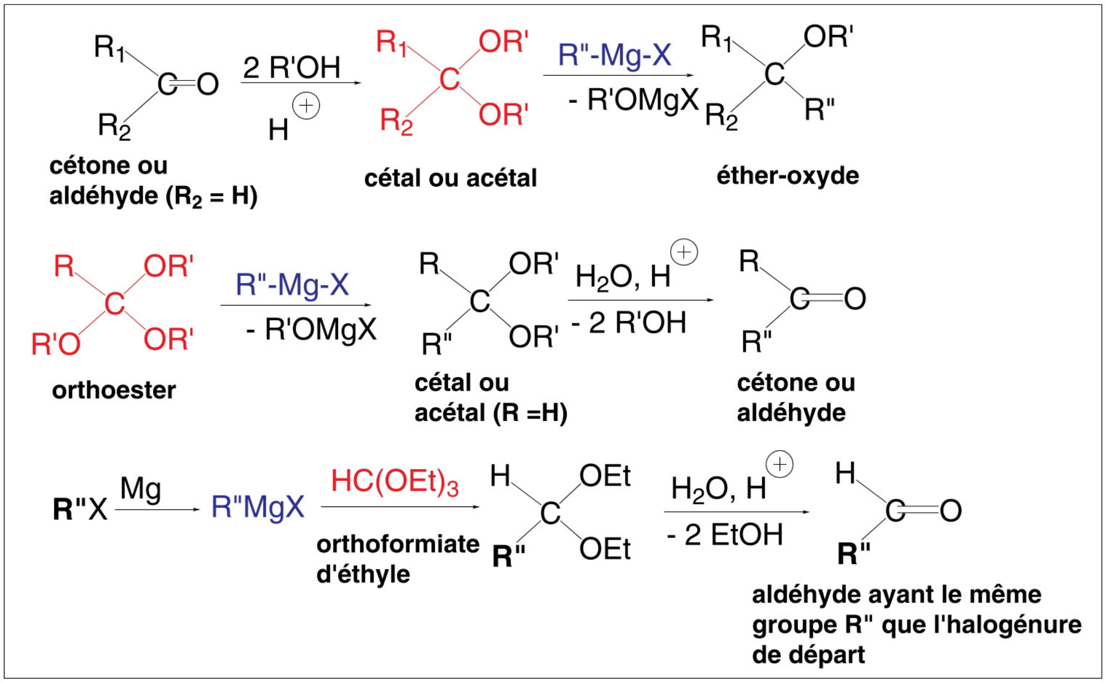


Schéma 8.156

Avec les époxydes, le cycle est ouvert en présence d'un organomagnésien qui peut être aliphatique (primaire, secondaire, rarement tertiaire) ou aromatique. Un alcool en résulte (schéma 8.157).

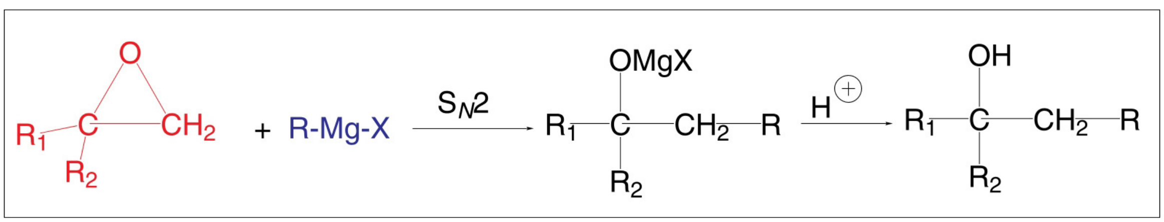


Schéma 8.157

L'attaque a lieu sur le carbone le moins encombré selon un mécanisme S_N2. Il en est de même des organolithiens.

→ Les composés organocuivreux et cuprates

Les composés organocuivreux, RCu, et les cuprates, R_2CuLi, complexés par BF_3 substituent un groupe alcoxy de l'acétal par leur groupe R ce qui conduit à un éther, comme les organomagnésiens (schéma 8.158).

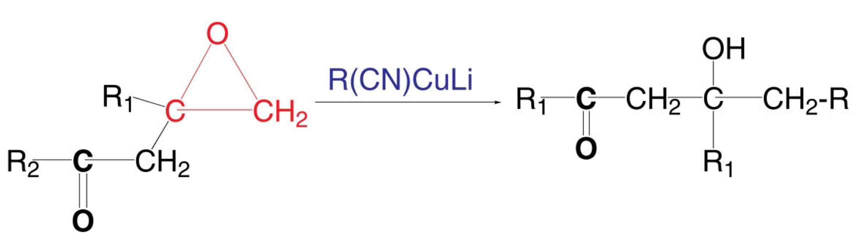


Schéma 8.158

Les organocuprates de lithium, et mieux encore, les organocyanocuprates de lithium, [RCu(CN]Li (qui résultent de l'addition d'un équivalent de cyanure cuivreux CuCN à un équivalent d'alkyllithium dans l'éther à –40 °C), présentent l'intérêt de pouvoir ouvrir les cycles époxydes possèdant des groupes carbonylés (cétones, esters, acides) sans qu'il y ait interaction avec ces groupes, contrairement aux organomagnésiens. La présence de BF_3 peut les rendre plus actifs.

Les organocyanocuprates de formules, $R_2CuCNLi_2$, réagissent plus facilement avec les époxydes que les organocuprates R_2CuLi. La réaction est orientée vers le carbone le moins encombré avec inversion de configuration.

8.1.23c – Réactions avec les anhydrides, esters carboxyliques, amides

→ Les organomagnésiens

Comme avec les chlorures d'acides (§ 10.8.2), et pour les mêmes raisons, les anhydrides et esters réagissent avec les organomagnésiens en conduisant à des alcools tertiaires et non pas à des cétones, sauf dans des conditions particulières déjà décrites: addition de l'anhydride ou de l'ester lentement à l'organomagnésien, basse température, utilisation de solvant comme HMPT. Peu de cétone est produite à partir des amides.

→ Les cuprates

Les réactions des anhydrides et esters avec les cuprates ne permettent pas l'obtention de cétones. Par contre, les dialkylcuprates de lithium forment des cétones avec les thioesters, RCOSR', dans l'éther ou le THF entre –40 et –78 °C.

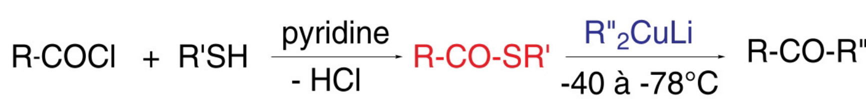


Schéma 8.159

Les thioesters résultent de la réaction des chlorures d'acides avec les thiols en présence de pyridine (schéma 8.159).

→ Les organolithiens

Ultilisés dans le toluène à l'ébullition, les organolithiens réagissent avec les esters, RCOOR', pour substituer le groupe OR' par R" (de R"Li). Cette réaction n'est possible qu'à haute température, car dans le cas contraire, la réaction s'oriente vers une addition-élimination avec formation d'alcools tertiaires (schéma 8.160).

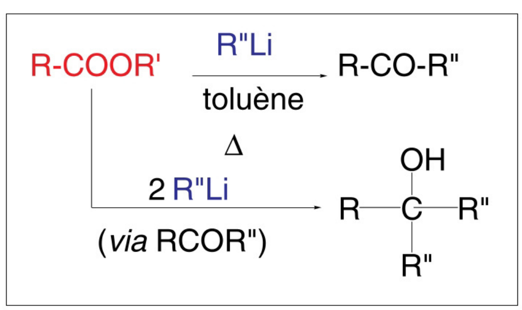


Schéma 8.160

Cette réaction de substitution est aussi applicable aux amides *N,N'*-disubstitués (schéma 8.161).

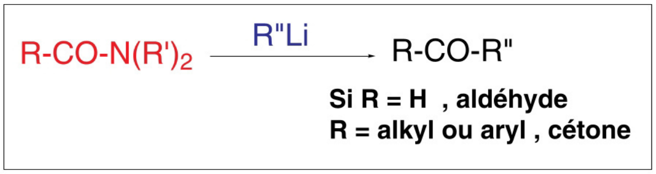


Schéma 8.161

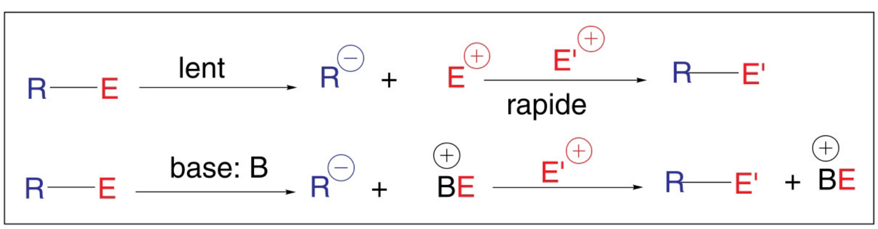
8.2 Substitutions électrophiles aliphatiques

Réactions moins fréquentes que les substitutions nucléophiles, les substitutions électrophiles aliphatiques font souvent intervenir des composés organométalliques. On distingue 5 mécanismes de ce type qui sont référencés sous les abréviations S_E1, S_E2, S_E2', S_Ei et S_Ei'.

8.2.1 – Mécanisme S_E1 (substitution électrophile monomoléculaire)

C'est un mécanisme qui a quelques analogies avec le mécanisme S_N1. Il nécessite deux étapes (schéma 8.162).

La première consiste en l'ionisation d'une liaison entre un atome de carbone et un groupe potentiellement électrophile qui est le plus souvent un hydrogène rendu acide par la présence en α d'un groupe *-I*. Une base est nécessaire pour extraire E^+ (dans ce cas, H^+) comme dans l'exemple donné d'un échange H → D, et la réaction est lente. La configuration du carbone chargé dans le carbanion résultant peut s'inverser avant de réagir rapidement dans une seconde étape avec un réactif électrophile du milieu. Le résultat est une racémisation. La réaction est du premier ordre pour le substrat, et d'ordre nul pour le réactif électrophile.



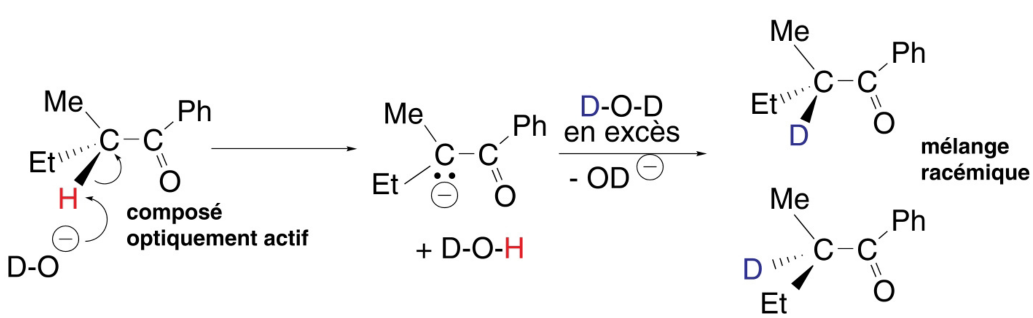


Schéma 8.162

Si le passage par un carbocation dans le mécanisme S_N1 nécessitait une certaine liberté des liaisons autour du carbone lié à **Y** pour que la formation d'un plan soit possible, cette condition disparaît dans le cas d'un mécanisme S_E1 dans la mesure où le carbanion est plutôt pyramidal. Des composés où R est cyclique pourront donc donner lieu à des réactions S_E1.

Un cas particulier de la réaction S_E1 est celle effectuée sur des halogénures vinyliques en présence de lithium (schéma 8.163).

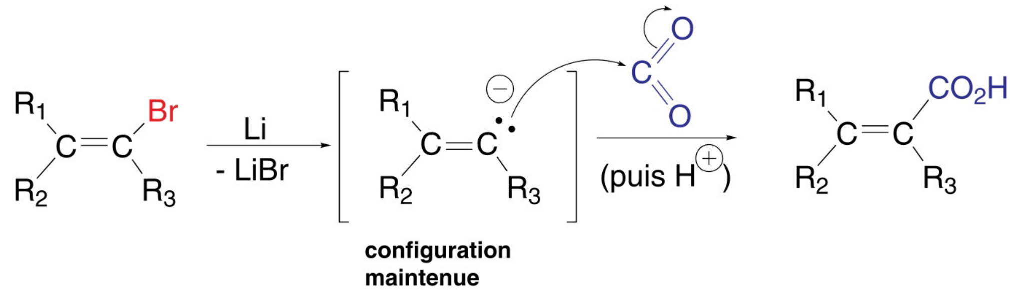


Schéma 8.163

Le carbanion qui en résulte peut être carbonaté par l'anhydride carbonique pour former un acide vinylique. Dans ce cas, la configuration de départ est conservée par le carbanion vinylique.

8.2.2 – Mécanisme S_E2 (substitution électrophile bimoléculaire)

Ce mécanisme très rare consiste en un déplacement concerté d'un groupe électrophile par un autre comme dans l'exemple présenté dans le schéma 8.164. Il a donc quelque analogie avec S_N2, toutefois, sur le plan stéréochimique le résultat est inverse. En effet, la substitution selon le mécanisme S_N2 conduit, sur un composé chiral, à une inversion de configuration du carbone attaqué. Dans le cas du mécanisme S_E2, il y a **rétention de configuration** : le carbone est attaqué du côté où se trouve le groupe électrophile E lié à ce carbone. Toutefois, il est possible que dans certains cas particulièrement rares une attaque analogue à celle de S_N2 conduise à une inversion de configuration.

La cinétique de cette réaction est du premier ordre pour chacun des composés intervenants. Elle est donc d'ordre 2.

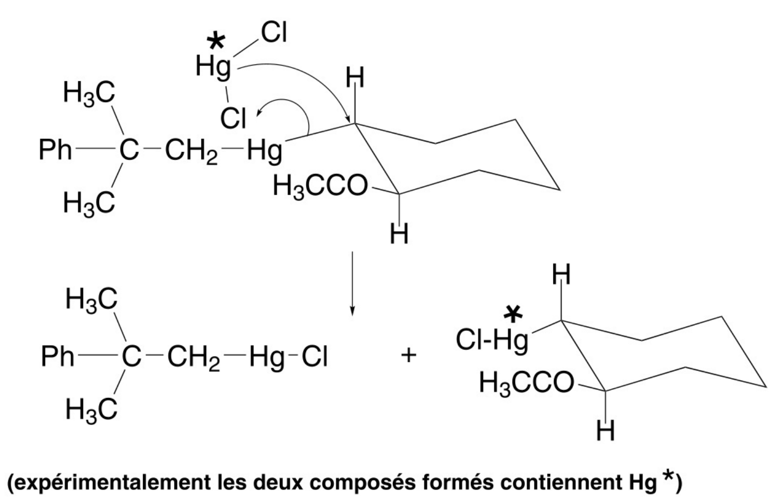


Schéma 8.164

8.2.3 – Mécanisme S_E2' (substitution électrophile bimoléculaire avec réarrangement)

Le mécanisme S_E2' est peu différent du mécanisme S_E2. La différence se trouve dans la formation d'un composé résultant d'un réarrangement. Dans l'exemple présenté (schéma 8.165), l'acide acétique protoné représente l'eléctrophile.

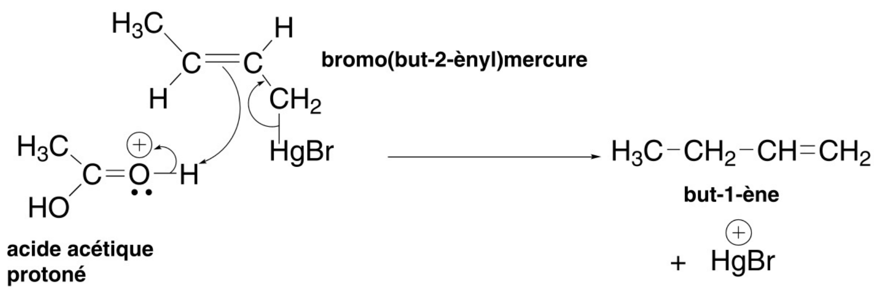


Schéma 8.165

8.2.4 – Mécanisme S_Ei (substitution électrophile interne)

Le mécanisme S_Ei est un cas particulier du mécanisme S_E2. Il a été indiqué que les attaques de l'électrophile substituant pouvaient être du même côté que l'électrofuge (groupe électrophile qui est substitué) ce qui conduit à une rétention de configuration du carbone chiral du substrat impliqué dans cette réaction, ou bien, très rarement, du côté opposé à l'électrofuge avec inversion de configuration de ce même carbone. Une troisième possibilité est, qu'à l'état de transition, le groupe nucléophile qui accompagne l'électrophile substituant devienne coordonné au groupe électrofuge, ce qui constitue un état de transition cyclique. Par un mécanisme concerté cyclique à quatre centres, les produits de la réaction sont formés (schéma 8.166).

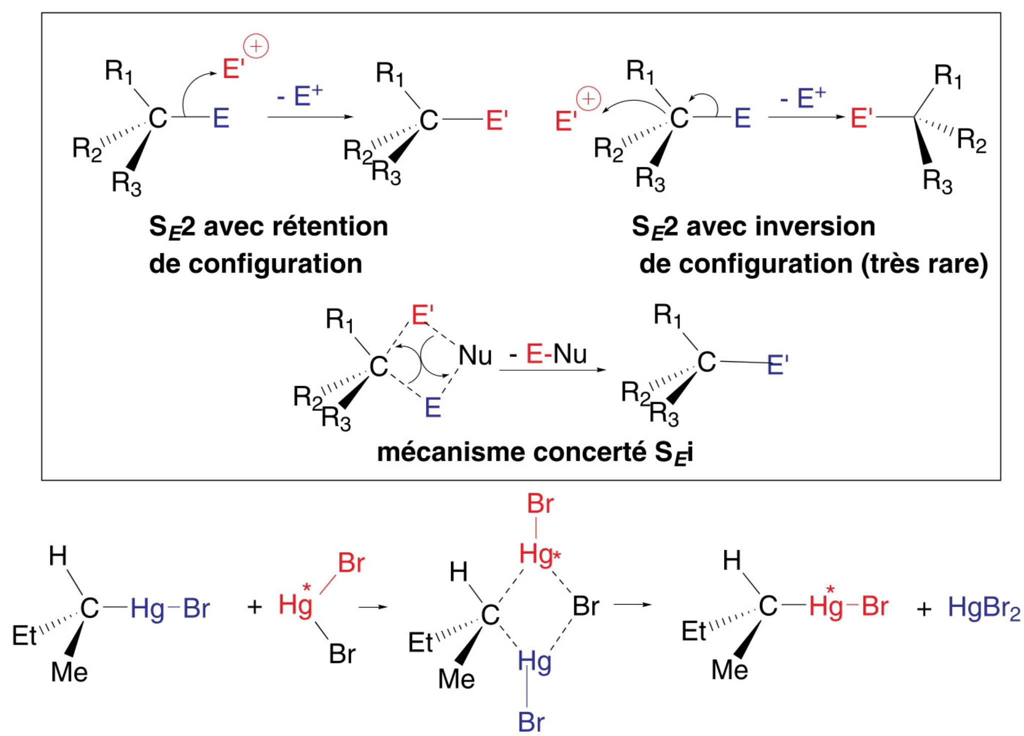


Schéma 8.166

8.2.5 – Mécanisme S_Ei' (substitution électrophile interne avec réarrangement)

C'est le mécanisme S_Ei auquel s'ajoute un réarrangement moléculaire comme dans l'exemple donné dans le schéma 8.167 (mécanisme concerté à 6 centres).

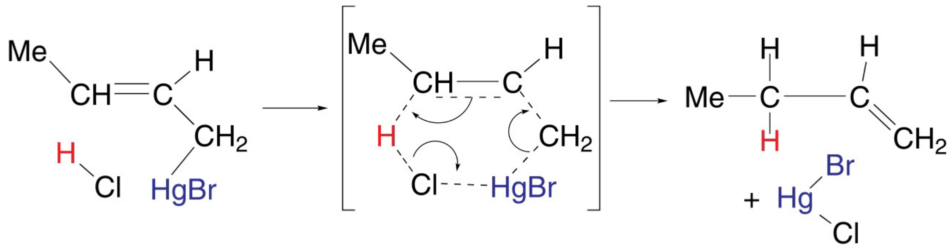


Schéma 8.167

8.2.6 – Substitutions électrophiles aliphatiques avec un hydrogène comme groupe partant

8.2.6a – Substitution d'un hydrogène par un atome métallique

RH	+	MR'	→	RM	+	R'H
RH	+	NaOEt	→	RNa	+	EtOH
RH	+	BuLi	→	RLi	+	BuH
RH	+	NH_2K	→	RK	+	NH_3
RH	+	R'MgX	→	RMgX	+	R'H

Schéma 8.168

La formation de carbanions (ou d'énolates) par substitution par un atome métallique d'un hydrogène acide d'un groupe méthyle, méthylène ou méthyne activé par un ou des groupes électroattracteurs -*I* est une substitution électrophile avec transfert d'un proton (schéma 8.168). De nombreux exemples parsèment les réactions présentées dans cet ouvrage : les bases les plus utilisées sont les alcoolates alcalins dans les alcools correspondants, et les amidures de sodium ou de potassium dans l'ammoniac liquide.

Lorsque les hydrogènes sont peu acides, les alkyllithium sont des réactifs de choix.

Dans le cas de composés aliphatiques, la réaction est facilitée si le carbanion formé est stabilisé par résonance (carbanion allylique, benzylique ou propargylique, ou dérivé d'un alcyne terminal). Dans ce dernier exemple, la lithiation peut se poursuivre sur le groupe méthylène en α de la triple liaison.

Les hydrogènes vinyliques sont substitués par le potassium sous l'action d'un mélange de butyllithium, BuLi et de *t*-butylate de potassium, *t*-BuOK, en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), $(CH_3)_2N\text{-}CH_2CH_2N(CH_3)_2$, comme base.

Note : le mélange *n*-BuLi + *t*-BuOK constitue ce qu'on appelle une « **Super base** ». La TMEDA est un ligand dont l'action est de briser la structure polymérique de l'organométallique, ce qui exalte la réactivité de ce dernier.

La nature du groupe lié au lithium joue un rôle dans la vitesse de la réaction. Ainsi, dans la lithiation du triphénylméthane, l'ordre de vitesse croissant est, pour R de RLi : allyle > *n*-butyle > phényle > vinyle > méthyle.

Les composés organométalliques sont peu utilisés pour ce type de réaction. Ils interviennent très spécifiquement sur les alcynes terminaux.

8.2.6b – Échange hydrogène → deutérium (D) ou tritium (T)

Les hydrogènes acides (par exemple en position α d'un groupe carbonyle, d'une triple liaison, ou allylique) sont échangés avec du deutérium en présence d'acide sulfurique deutérié (schéma 8.169).

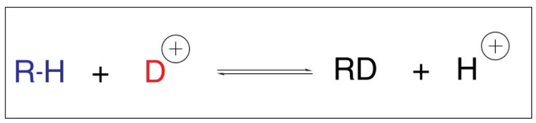


Schéma 8.169

Ce marquage est utile pour comprendre le mécanisme de certaines réactions. On peut obtenir un résultat identique avec l'acide tritié.

Les hydrogènes peu acides comme ceux des alcanes sont plus difficilement échangés. Dans ce cas, des **super-acides** comme le mélange acide fluorosulfurique-pentafluorure d'antimoine, FSO_3H-SbF_5 (mélange appelé **acide « magique »**) ou HF-SbF_5, deutérié, dans l'anhydride sulfureux, SO_2 liquide, remplacent l'acide sulfurique deutérié. La facilité de l'échange est dans l'ordre suivant : tertiaire > secondaire > primaire. La protonation dans ce cas est exceptionnelle, puisqu'il est proposé, entre autres, que ce soit le doublet d'une liaison C-H de CH_4 qui retienne le proton, ce qui conduit pour le méthane à un ion appelé **méthanonium CH_5^+** (schéma 8.170). Cet ion instable élimine, soit une molécule d'hydrogène pour former un carbocation méthyle dont un hydrogène peut être échangé, si le superacide est deutérié, soit une molécule de méthane et un proton, l'un ou l'autre pouvant être deutérié.

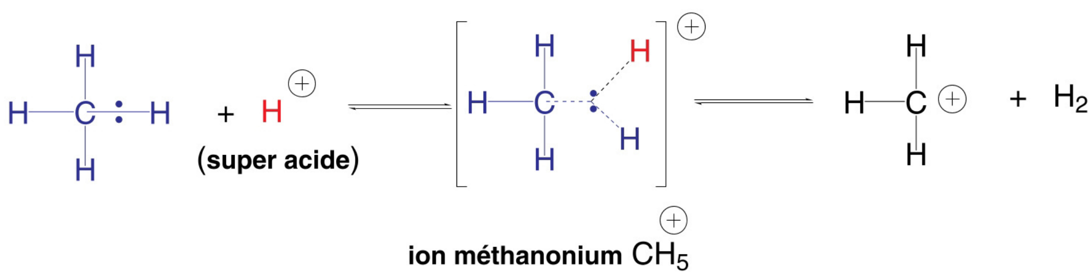


Schéma 8.170

L'échange peut avoir lieu en milieu basique. Par exemple, si une molécule possède des hydrogènes suffisamment acides pour être extraits par un alcoolate, et si l'alcool utilisé est deutérié, un échange H→D peut avoir lieu (mécanisme S_E1) (schéma 8.171). Il suffit qu'une quantité catalytique de base soit présente.

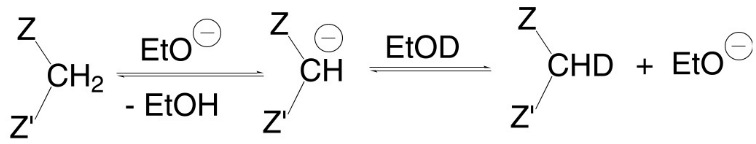


Schéma 8.171

8.2.6c – Halogénation des aldéhydes et cétones

Les aldéhydes et cétones qui possèdent des hydrogènes sur le ou les carbone(s) α peuvent être halogénés par tous les halogènes sauf le fluor en milieu acide ou basique. Avec le fluor, il faut que le groupe méthyne ou méthylène en α de la cétone soit activé par des fonctions environnantes (ester, autre groupe cétone...). Dans ce cas, le réactif n'est pas le fluor lui-même, mais le fluorure de xénon, XeF_2, ou d'autres composés fluorés.

Si deux carbones portant un ou des hydrogènes sont en position α du groupe carbonyle dans les cétones dissymétriques, l'halogénation se fera préférentiellement dans l'ordre suivant : $CH > CH_2 > CH_3$, sauf en milieu basique et s'il s'agit d'une méthylcétone qui sera halogénée sur le groupe méthyle. Des polyhalogénations sont possibles.

Dans ces réactions, le catalyseur intervient pour favoriser la formation d'un énol ou un ion énolate, véritable acteur dans ces réactions. Dans certaines de ces réactions, aucun catalyseur n'est ajouté, mais dans ce cas, les traces d'acides apportées par l'halogène sont suffisantes pour la catalyse.

→ Catalyse acide

La réaction s'effectue le plus souvent dans l'acide acétique, à chaud.

Une monohalogénation est possible, contrairement à la réaction par catalyse basique. Toutefois, une seconde halogénation plus difficile peut être effectuée si l'halogène est en excès.

Selon l'halogène, l'orientation de la seconde halogénation apparait différente. Le chlore réagit une seconde fois sur le carbone déjà chloré conduisant à un composé α,α-dichloré. Il en est de même pour le brome, mais une réaction subséquente d'isomérisation conduit finalement à un composé α,α'-dibromé (schéma 8.172).

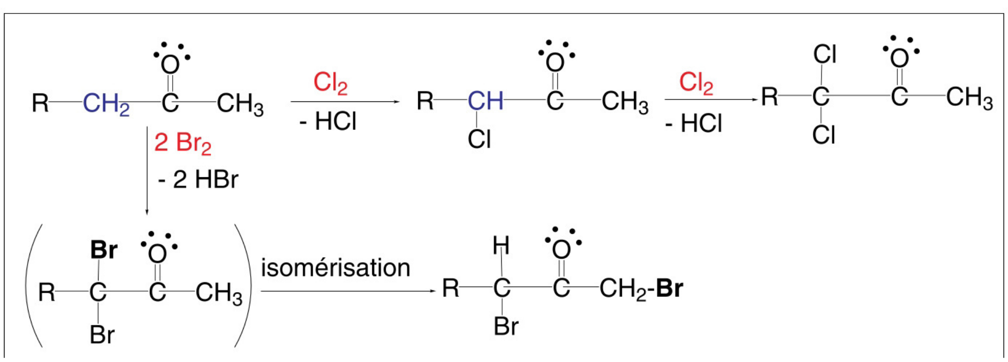


Schéma 8.172

Le mécanisme de la bromation d'une cétone se fait en trois étapes (schéma 8.173).

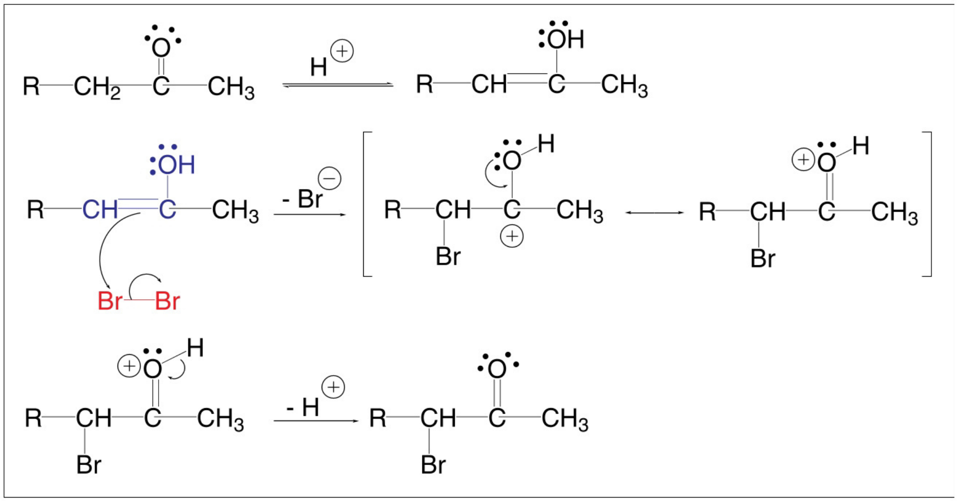


Schéma 8.173

D'abord, l'acétone est énolisée sous l'action de H^+, réaction lente par rapport aux deux étapes suivantes et qui donne la vitesse de la réaction (du premier ordre par rapport à l'acétone). Ensuite, la double liaison énolique est attaquée par la molécule de dibrome selon un mécanisme d'addition électrophile (§ 9.1.4a) : il en résulte ici un carbocation mésomère. Enfin, la déprotonation de ce dernier conduit au composé monobromé.

Si une seconde bromation est souhaitée, un excès de brome est nécessaire. Le même mécanisme est renouvelé, mais la réaction est plus lente que pour la première bromation, en raison de la présence du brome dont l'effet électroattracteur -*I* rend l'énolisation plus difficile. On comprend alors la raison pour laquelle cette seconde bromation ne sera possible qu'après totale monobromation de la cétone.

→ Catalyse basique et réaction haloforme

En milieu basique, et contrairement à la catalyse acide, l'arrêt à une monohalogénation est impossible car la présence d'un halogène rend plus acides les hydrogènes α par son effet électroattracteur -*I* et favorise la formation de l'ion énolate rendant la seconde bromation plus facile que la première. Ainsi, la **bromation d'une méthylcétone** en présence de soude, conduit d'abord à une tribromométhylcétone. Elle subit aussitôt une réaction de substitution nucléophile par la base selon **un mécanisme tétraèdrique conduisant d'une part à un anion carboxylate et d'autre part, au bromoforme**. Cette réaction a lieu aussi avec le chlore et l'iode et est appelée **réaction haloforme**. Avec l'iode, il se forme avec les méthylcétones, des iodoformes, composés solides jaunes. Leur présence dans l'action de l'iode sur une cétone en milieu alcalin, est un test de la présence du groupe CH_3CO (ce qui indique une méthylcétone).

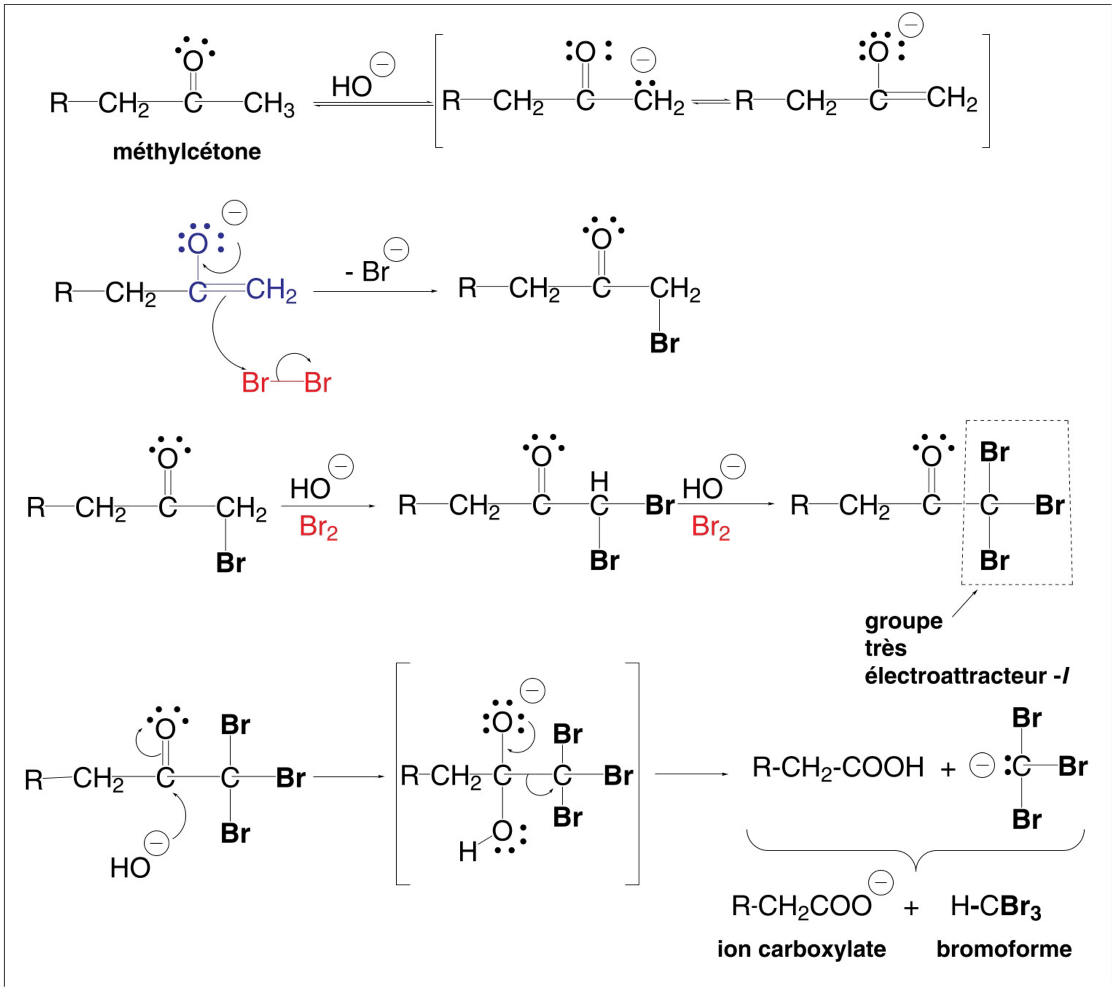
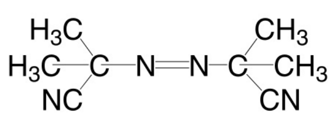


Schéma 8.174

Le mécanisme réactionnel en milieu basique (schéma 8.174) est peu différent de celui en milieu acide (schéma 8.172).

Les aldéhydes, s'ils n'ont pas d'hydrogène α sont transformés par l'action du chlore en chlorures d'acides. C'est une réaction de type radicalaire puisqu'elle peut être faite aussi en présence de *N*-chlorosuccinimide et d'un catalyseur, l'AIBN (2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile), initiateur radicalaire.



AIBN

8.2.6d – Halogénation des acides carboxyliques

La méthode classique pour préparer les acides α-bromés ou chlorés est celle de ***Hell-Volhard-Zelinsky***, 1887, (non applicable à l'iode et au fluor) qui consiste à traiter l'acide carboxylique ayant au moins un hydrogène sur C_α par le brome ou le chlore en présence de phosphore rouge, ou de tribromure ou trichlorure de phosphore (schéma 8.175).

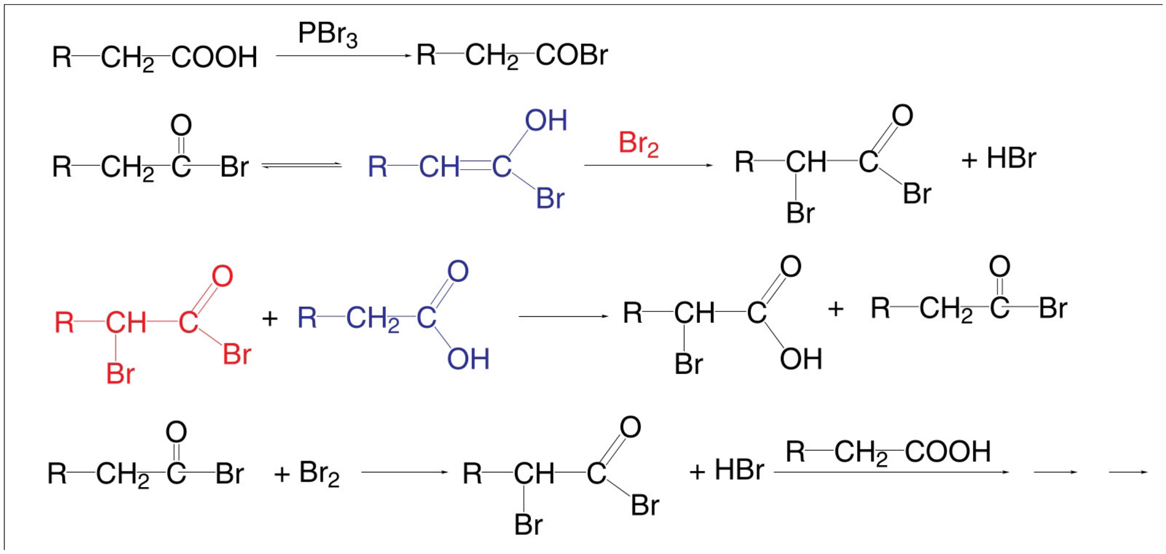


Schéma 8.175

Dans cette réaction, il se forme d'abord un halogénure d'acide. L'énolisation de ce composé est plus facile que celle de l'acide, ce qui permet la réaction d'halogénation dont le mécanisme est peu différent de celui de l'halogénation des cétones. Le produit formé est donc **un halogénure d'acide α-halogéné**, lequel réagit en présence d'une nouvelle molécule d'acide pour conduire à un mélange d'acide α-halogéné et du chlorure de l'acide de départ, par une réaction d'échange ce qui permet de poursuivre la réaction d'halogénation jusqu'à épuisement de l'halogène.

La bromation a toujours lieu en position α et cesse dès que tous les hydrogènes α ont été substitués. La chloration se fait majoritairement en position α mais peut aussi avoir lieu, après substitutions de tous les hydrogènes α, sur la chaîne aliphatique.

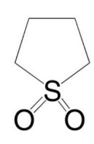
La bromation ou la chloration des chlorures d'acides peut se faire par action des *N*-chloro et *N*-bromosuccinimide en présence de HCl ou HBr, selon le cas.

L'iodation est réalisée en présence d'acide chlorosulfonique, HSO_3Cl, ou d'acétate cuivrique, $Cu(II)OAc_2$, dans l'acide acétique.

Les chlorures d'acides sont iodés en présence d'acide iodhydrique.

Le chlorure de sulfuryle, SO_2Cl_2, en présence d'une quantité catalytique d'iode, permet aussi de chlorer les acides en position α. Si l'iode est remplacé par un peroxyde organique (réaction radicalaire), les positions α, β, γ, ... sont chlorées.

Le chlorure cuivrique, $CuCl_2$, en présence de chlorure de lithium dans un solvant polaire, le sulfolane,



sulfolane ou tétraméthylène sulfone

est capable de chlorer en position α les chlorures et anhydrides d'acides et même les acides, si un peu de chlorure ou d'anhydride de l'acide est présent.

D'autres composés facilement énolisables peuvent être halogénés : les chlorures et anhydrides d'acides, les dérivés nitrés aliphatiques, les malonates, et un diacide, l'acide malonique. Pour ces composés, la présence de catalyseur n'est pas utile. Cette propriété

est particulièrement intéressante pour les dérivés substitués de l'acide malonique, car après halogénation, ils sont décarboxylés par chauffage (schéma 8.176), pour conduire à des acides aliphatiques α-halogénés, ce qui représente une autre voie d'accès à ces composés.

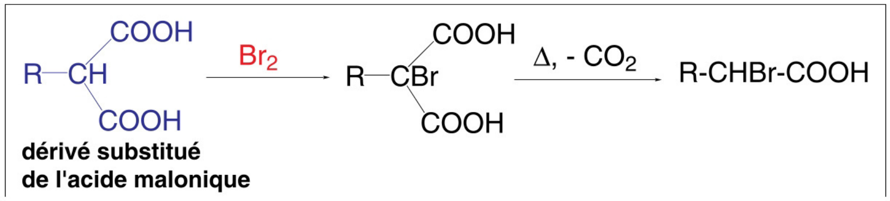


Schéma 8.176

La fluoration des acides a été réalisée à –78 °C par un mélange de fluor et d'azote. Les esters et amides peuvent être fluorés par la même méthode.

8.2.6e – Sulfonation d'aldéhyde, cétone et d'acide carboxylique

Les aldéhydes, cétones et acides carboxyliques ayant un $C_\alpha H$ sont sulfonés par l'anhydride sulfurique en milieu neutre. Il est vraisemblable que le mécanisme impliqué dans cette réaction soit comparable à celui de la bromation des mêmes composés, *via* la forme énolique (schéma 8.177).

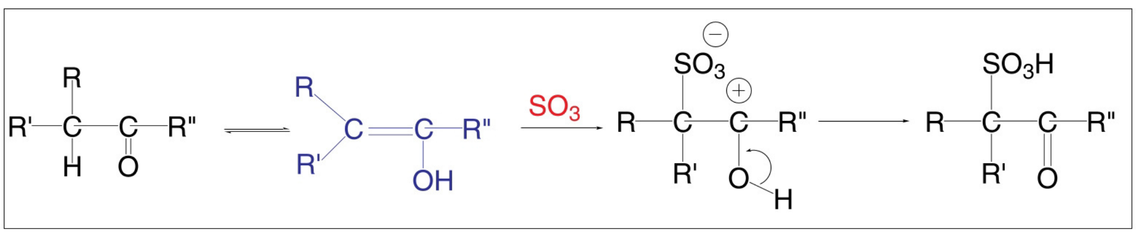


Schéma 8.177

8.2.6f – Acylation d'un alcène par un halogénure d'acide

La **réaction de *Friedel et Crafts***, 1877 (schéma 8.178), mieux connue pour les cycles aromatiques (§ 8.4.1d) a lieu aussi avec les alcènes : un groupe RCO provenant d'un chlorure d'acide substitue un hydrogène d'un carbone éthylènique.

L'halogènure d'acide en présence d'un acide de *Lewis*, $AlCl_3$ ou $ZnCl_2$, entre autres, libère un ion acylium, RCO^+.

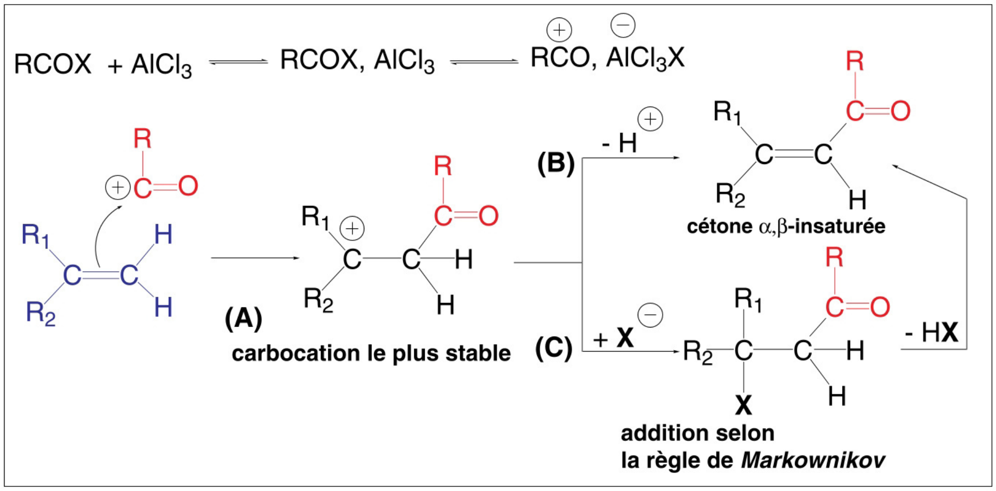


Schéma 8.178

L'alcène attaque l'ion acylium pour former le carbocation, le plus stable, donc le plus substitué par des groupes alkyles (**A**) : le groupe acyle est donc sur le carbone de l'alcène le moins substitué. Ce carbocation peut perdre un proton de $C_\alpha H$ pour reformer une double liaison conduisant ainsi à un composé stable résonnant, une cétone α,β-insaturée (**B**). C'est alors **un mécanisme avec intermédiaire tétraèdrique** (§ 8.1.2) de nature équivalente à celui décrit pour les substitutions nucléophiles mais avec une charge positive à la place d'une charge négative. Une seconde possibilité de réaction du carbocation (**C**) est l'addition d'un ion halogénure provenant du milieu avec formation d'une β-halo cétone (addition qui suit la règle de *Markownikov*), isolable, suivie selon les conditions de la réaction, d'une élimination d'une molécule d'halogénure d'hydrogène, ce qui conduit de nouveau à une cétone α,β-insaturée.

Les anhydrides d'acides peuvent remplacer les halogénures d'acides, au même titre que les acides carboxyliques en présence de HF-SO_4H_2 ou l'acide polyphosphorique.

Les éthers vinyliques RO-C(R_1)=C(H)(R_2) sont acylés par les chlorures d'acides aromatiques en présence d'un catalyseur au palladium et d'une base.

La réaction de *Vilsmeyer-Haack* (mécanisme § 8.4.1g), action de $POCl_3$ et du DMF, s'applique aux alcènes ce qui conduit à leur formylation (schéma 8.179).

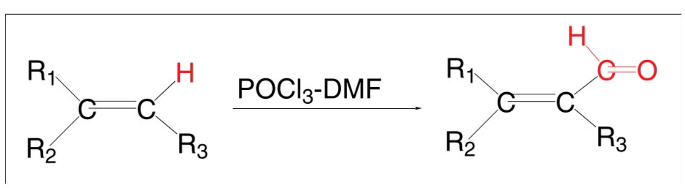


Schéma 8.179

8.2.6g – Couplage entre composés aliphatiques à hydrogènes acides et sels de diazonium

Les composés aliphatiques à hydrogènes acides de formule générale Z-CH_2-Z' avec Z et Z', groupes électroattracteurs par effet *-I,* (par exemple, malonate d'éthyle, acétylacétate d'éthyle) effectuent un couplage avec les sels d'aryldiazonium en présence d'une

base, le plus souvent, un acétate alcalin. Il se forme un composé azoïque instable qui, par prototropie, se transforme en un tautomère, une arylhydrazone (schéma 8.180).

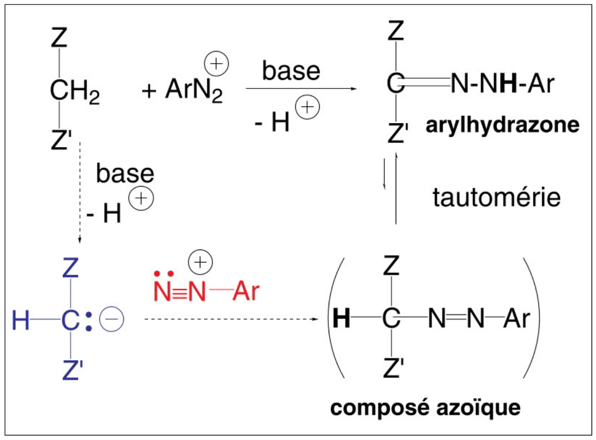


Schéma 8.180

La même réaction effectuée sur des composés de la forme Z-CH(R)-Z', avec R = alkyl, NO_2 ou Cl, et Z ou Z' = COR, COOH, dans une solution aqueuse de soude à 0 °C, conduit aussi à un composé azoïque (schéma 8.181). Le passage au tautomère n'étant pas possible par manque d'hydrogène, le groupe acyle (pour une cétone) ou carboxyle (pour un acide) est extrait de la molécule ce qui fournit finalement une hydrazone dont l'hydrolyse délivre une cétone. C'est la **réaction de *Japp-Klingemann*** (1887).

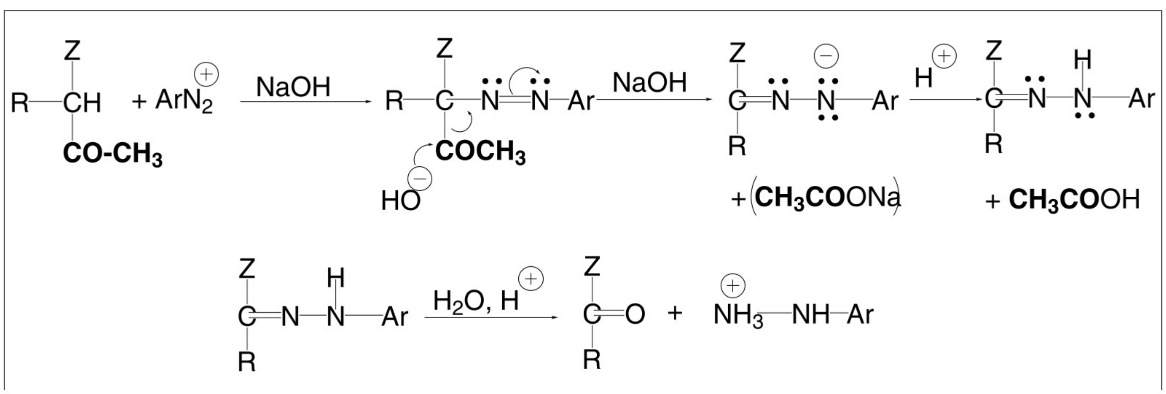


Schéma 8.181

Quand les groupes acyle et carboxyle sont présents, le groupe partant est le groupe acyle. Dans le cas où les groupes sont aroyle et carboxyle, c'est le groupe carboxyle qui est partant.

Les composés β-dicarbonylés et les β-céto acides forment des arylhydrazones de composés α-dicarbonylés.

Les β-céto esters cycliques donnent lieu à une ouverture du cycle (schéma 8.182) par le même mécanisme que celui donné dans le schéma 8.181.

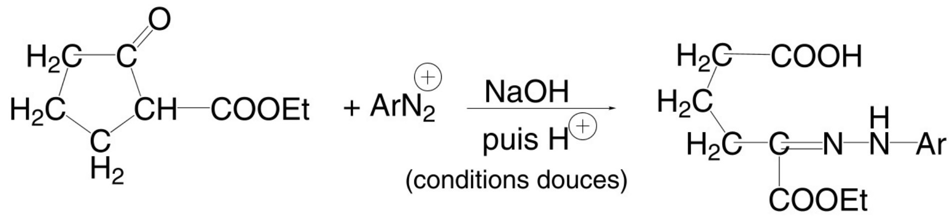


Schéma 8.182

8.2.6h – Transfert de groupe diazo ou azide sur un méthylène activé à partir d'azide

Certains azides comme le tosyl azide, *p*-$CH_3C_6H_4$-SO_2N_3, le méthanesulfonyl azide, $CH_3SO_2N_3$, le *p*-acétamidobenzènesulfonylazide, *p*-(CH_3CONH)-$C_6H_4SO_2N_3$, ont la propriété de réagir, en présence d'une base alcaline, avec un groupe méthylène activé par deux groupes Z à effet électroattracteur -*I* formant un composé diazo, souvent par catalyse de transfert de phase. La réaction débute par la formation d'un carbanion qui attaque le groupe azido du réactif. Il s'ensuit un mécanisme cyclique qui conduit au composé diazo et à un ion amidure (schéma 8.183).

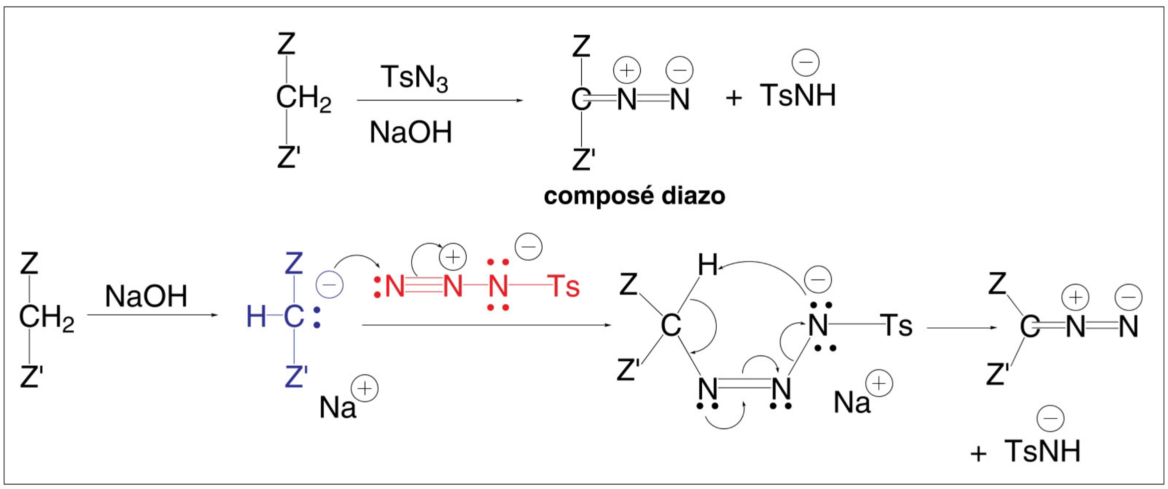


Schéma 8.183

Cette réaction effectuée sur un groupe méthylène seulement activé par un groupe Z (schéma 8.184), plutôt amidique, en présence de 2,4,6-tri*iso*propylbenzènesulfonylazide, 2,4,6-($(CH_3)_2CH)_3C_6H_2SO_2N_3$ et de potasse, et non de soude, conduit à un transfert du groupe azido, et non pas à un composé diazo.

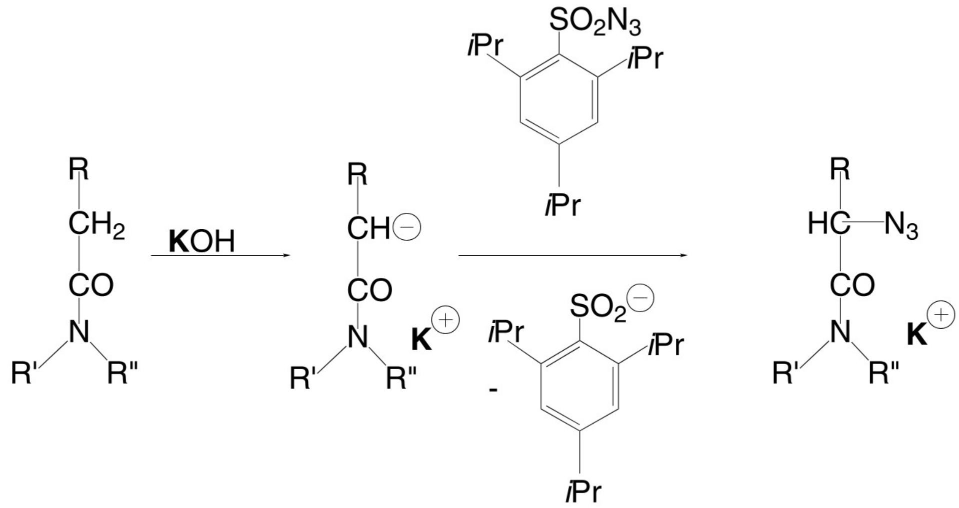


Schéma 8.184

8.2.6i – Cyanation d'un méthylène activé

Les groupes méthylènes en position α d'une cétone peuvent être substitués par un groupe CN sous l'action de *p*-toluènesulfonylnitrile, *p*-$CH_3C_6H_4SO_2CN$, après avoir formé l'énolate par action de *i*Pr_2Nli,(LDA). Les méthylcétones réagissent difficilement. Un β-céto nitrile est ainsi formé (schéma 8.185).

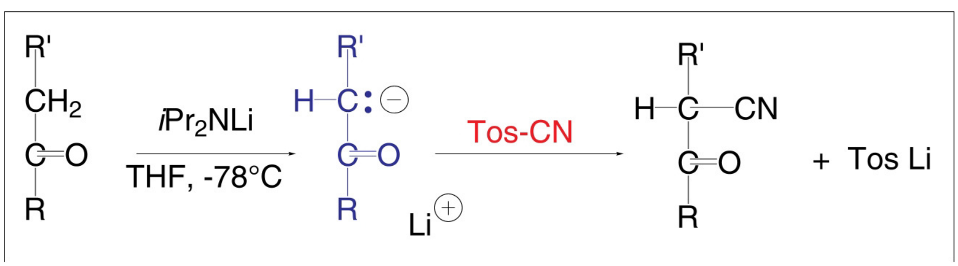


Schéma 8.185

8.2.6j – Formation d'éthers d'énols silylés

Les éthers d'énols silylés sont très souvent utilisés en synthèse. Ils peuvent être obtenus par actions de divers halosilanes sur l'énolate formé par action d'une base qui peut être très variée, choisie en fonction de l'environnement du groupe carbonyle (schéma 8.186). La base forte la plus utilisée est le di*iso*propylamidure de lithium (LDA).

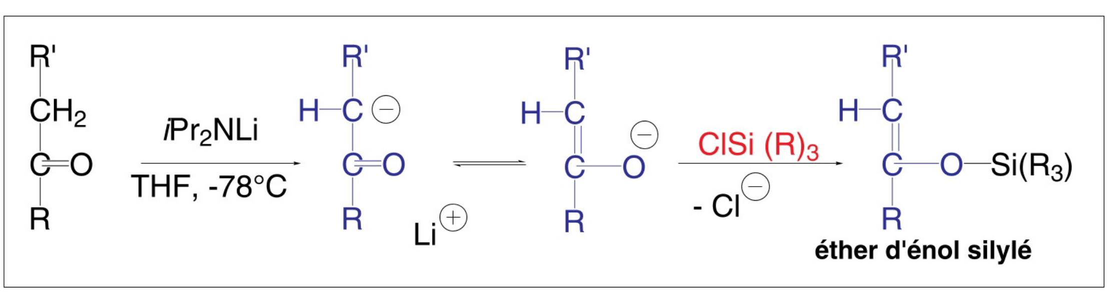


Schéma 8.186

En conditions douces, Et_3N peut être la base, mais plus souvent l'hexaméthyldisilazane $(Me_3Si)_2NH$, accompagne le triméthyliodosilane, Me_3ISi, à la fois pour des cétones et des aldéhydes.

8.2.6k – Insertion de carbène ou de nitrène dans dans une liaison C-H

Voir les paragraphes 6.14.2c et 6.15.2b.

8.2.6l – Alkylation ou acylation des cétones et aldéhydes *via* une ènamine (réaction de *Stork*, 1954)

L'alkylation des cétones sur $C_\alpha H$ ou $C_\alpha H_2$ s'effectue le plus souvent par une réaction de substitution nucléophile, avec formation d'un carbanion et addition d'un halogénure (§ 8.1.18c). Des réactions secondaires sont possibles comme les dialkylations. Pour éviter ce problème, la cétone est d'abord transformée en énamine par réaction avec une amine secondaire cyclique (§ 10.3) comme la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine (schéma 8.187). Ces énamines stabilisées par résonance sont ensuite traitées par un halogénure, ce qui produit un sel d'iminium, lui aussi stabilisé par résonance. Une hydrolyse rétablit le groupe carbonyle. Dans la majorité des cas, l'alkylation a lieu sur le $C_\alpha H$ le moins substitué de la cétone de départ (contrôle cinétique).

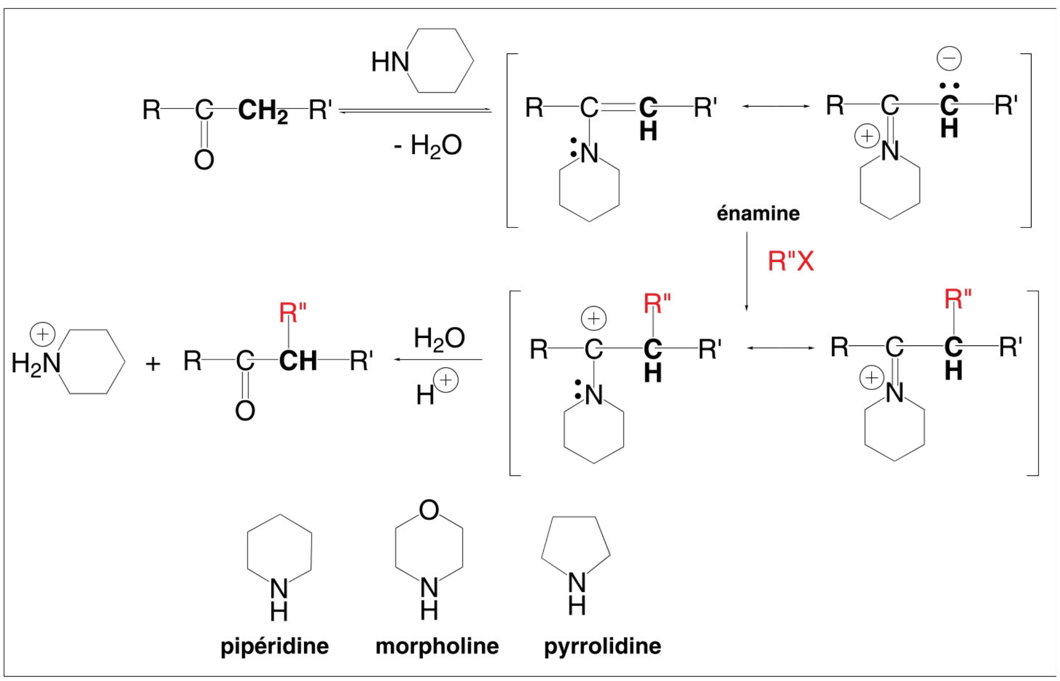


Schéma 8.187

Cette méthode a aussi ses limites puisqu'elle n'est utilisable qu'avec des halogénures activés, comme les halogénures allyliques, benzyliques et propargyliques, les α-halo éthers et esters, les halogénures d'aryles activés par des groupes électroattracteurs -*I* ou -*M*, et aux époxydes, mais n'est pas applicable aux halogénures aliphatiques primaires et secondaires qui conduisent à des *N*-alkyl amines, plus particulièrement avec les énamines dérivées d'aldéhydes, et encore moins aux tertiaires qui subissent une élimina-

tion. Toutefois, pour ces derniers, sauf les halogénures tertiaires, l'utilisation d'un organomagnésien (voir ci-après) ou la formation d'une énamine dérivée de butyl*iso*butylamine permet l'alkylation.

Par cette réaction divers groupes peuvent être introduits selon le réactif utilisé (figure 8.7).

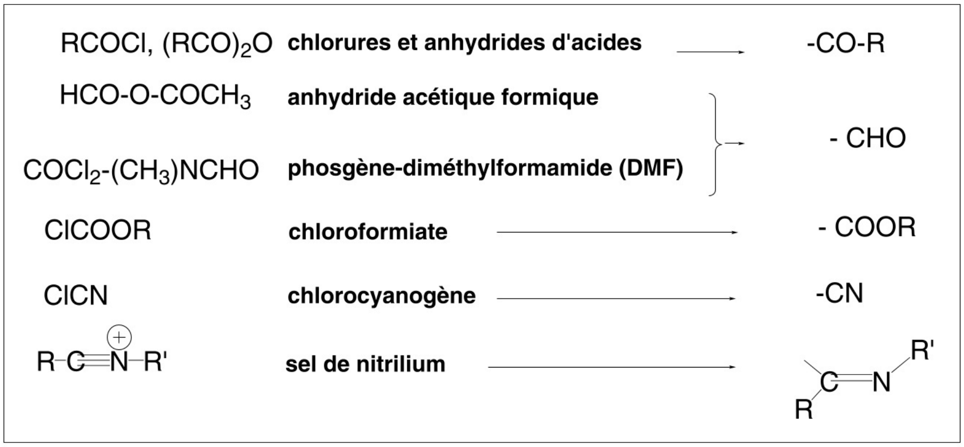


Figure 8.7

Il faut noter que le bromocyanogène conduit non pas à une substitution par le groupe cyano, mais à une bromation de l'ènamine, contrairement au chlorocyanogène.

Les mécanismes de ces réactions sont semblables à ceux présentés pour les halogénures (schéma 8.188).

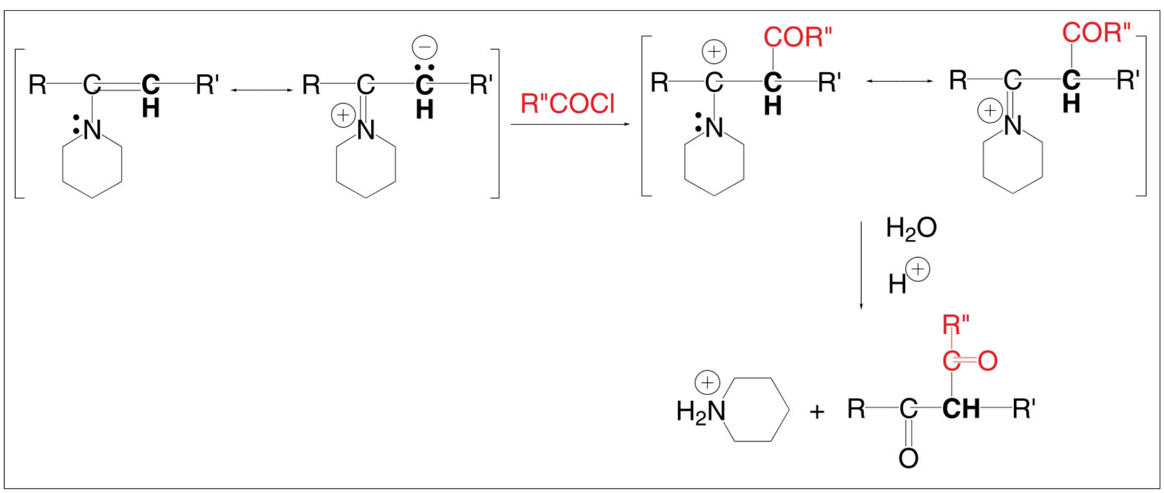


Schéma 8.188

Une modification de cette réaction **(méthode *via* un sel d'énamine)** permettant de substituer les cétones par des halogénures aliphatiques primaires ou secondaires en évitant la *N*-alkylation par une gêne stérique est la formation d'un organomagnésien dans le THF à partir de l'ènamine, suivie de l'addition de l'halogénure, puis de l'hydrolyse (schéma 8.189).

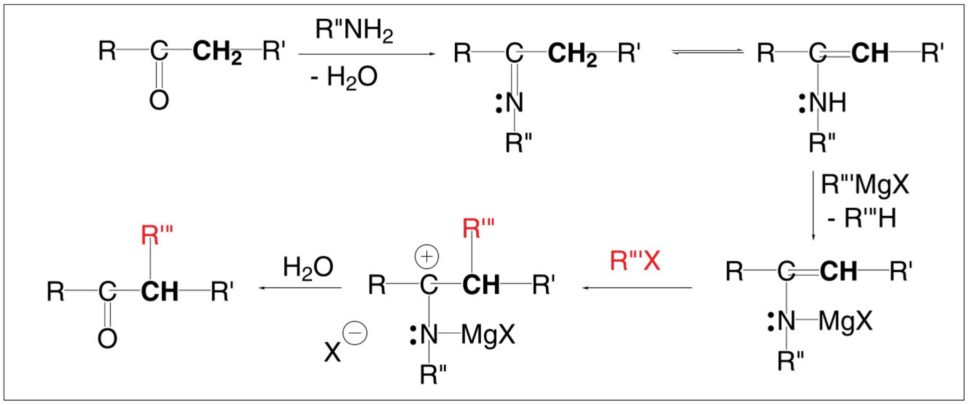


Schéma 8.189

Dans la mesure où les énamines réagissent très bien selon la réaction d'addition de *Michael* (§ 9.2) avec les alcènes activés par des groupes électroattracteurs -*I* ou -*M*, cette réaction est mise à profit pour former le sel d'iminium. Par exemple, avec l'acrylonitrile $CH_2{=}CH\text{-}CN$, l'hydrolyse de l'adduit fournit une cétone substituée en position α par $CH_2\text{-}CH_2CN$, une cyanoéthylation (schéma 8.190).

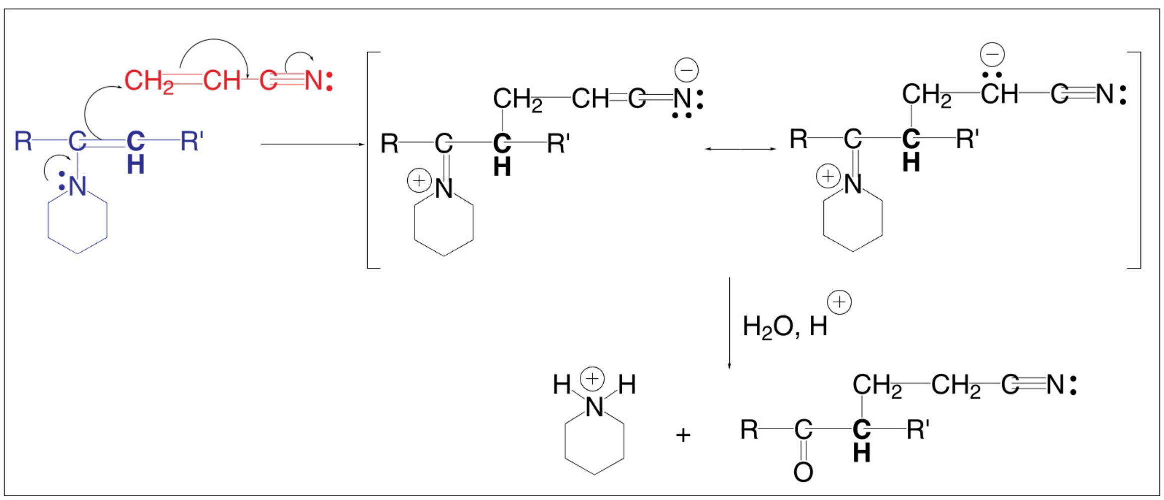


Schéma 8.190

8.2.7 – Substitutions électrophiles aliphatiques avec des halogènes comme groupes partants

8.2.7a – Préparation des organomagnésiens ou réactifs de *Grignard* et d'organolithiens par déplacement direct entre halogénure et métal

$$RX + M \longrightarrow RMX \qquad (CH_3I + Mg \longrightarrow CH_3MgI)$$

$$RX + 2M \longrightarrow RM + MX \qquad (BuCl + 2Li \longrightarrow BuLi + LiCl)$$

Schéma 8.191

La réaction d'un halogénure sur un métal peut conduire à un composé organométallique appelé **composé de *Grignard*** (1900) (schéma 8.191). Le cas le plus important est la préparation des organomagnésiens. En quantités stœchiométriques, le magnésium en fins copeaux réagit dans l'éther ou le THF anhydre avec divers halogénures aliphatiques primaires, secondaires ou tertiaires, dont la réactivité en fonction de l'halogénure diminue dans l'ordre suivant : RI > RBr > RCl. Plus le nombre d'atomes de carbones augmente, plus la réaction devient difficile : $CH_3I > C_2H_5I > C_3H_7I\ldots$ Dans la mesure où les iodures d'alkyles tertiaires peuvent donner lieu à une réaction d'élimination, on leur préfère les analogues chlorés. Souvent, la réaction est débutée en ajoutant quelques gouttes d'iodure de méthyle ou du dibromoéthane. Une réaction secondaire souvent observée est le couplage: $2RX + Mg \rightarrow R\text{-}R + MgX_2$.

Toutes les réactions de préparation et de réaction des organomagnésiens s'effectuent en milieu totalement anhydre et sous atmosphère d'azote. Ces composés ne sont pas isolés et leurs solutions sont immédiatement mises en réaction ou conservées à basse température.

Les fluorures d'alkylmagnésium RMgF sont obtenus par reflux des fluorures d'alkyles avec le magnésium dans le THF pendant plusieurs jours en présence de quantités catalytiques d'iode ou de bromure d'éthyle.

Les iodures et bromures aromatiques réagissent comme les halogénures aliphatiques. Les chlorures aromatiques comme les halogénures vinyliques nécessitent le THF comme solvant.

Les organomagnésiens benzyliques et allyliques sont mieux préparés à partir de naphtalène magnésium (résultant de l'action du naphtalène sur le magnésium dans le THF) (schéma 8.192).

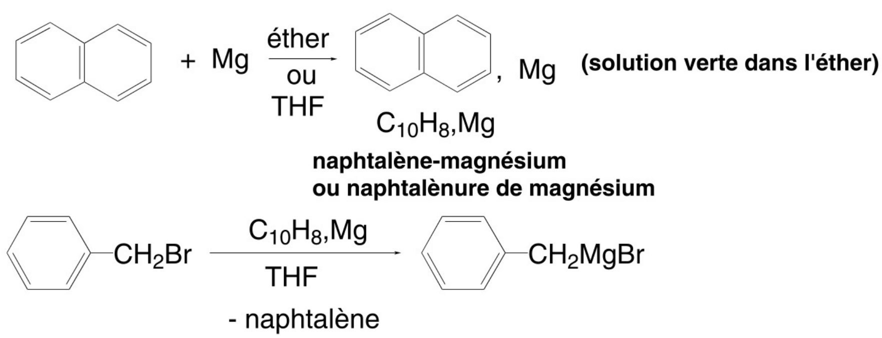


Schéma 8.192

Outre le diméthyléther, le diéthyléther, ou le THF, d'autres solvants ont été utilisés comme des amines tertiaires, le diméthyléther de l'éthylène glycol, $CH_3O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$. On peut y ajouter les solvants aromatiques, benzène ou toluène, à condition d'ajouter au milieu une amine tertiaire dont le rôle est de complexer l'organomagnésien.

Le cas des composés dihalogénés est plus compliqué.

Si les halogènes sont différents et éloignés d'au moins trois carbones, par exemple $Br\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}I$, un organomagnésien $Br\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2MgI$ peut être obtenu.

Si le composé est $I\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}I$, il se forme un dimagnésien $IMg\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}MgI$.

Si un composé 1,2-dihalogéné est mis en réaction, une réaction d'élimination a lieu.

Enfin, les composés *gem*-dihalogénés réagissent mal, mais il est toutefois possible d'obtenir à partir de $RCHBr_2$, l'organomagnésien $RCH(MgBr)_2$.

La présence de certaines fonctions peut nuire à la préparation de l'organomagnésien : celles avec lesquelles il réagit normalement. Il s'agit soit des fonctions à hydrogène acide : OH, NH_2, COOH, -C≡CH… qui devront donc être présentes sous formes de sels, soit des composés carbonylés, nitrile, groupe nitro…

Les doubles et triples liaisons (**sauf terminales**) ne gênent pas la formation de l'organomagnésien.

Le mécanisme complexe **SET** qui intervient dans la formation de l'organomagnésien a été présenté (voir § 6.12.7).

Il est important de rappeler ici que les organomagnésiens RMgX font en réalité partie d'un équilibre (schéma 8.193), appelé **équilibre de *Schlenk***, avec R_2Mg (dialkylmagnésium, par exemple) et MgX_2 (chlorure, bromure ou iodure de magnésium), eux-mêmes en équilibre avec leur complexe.

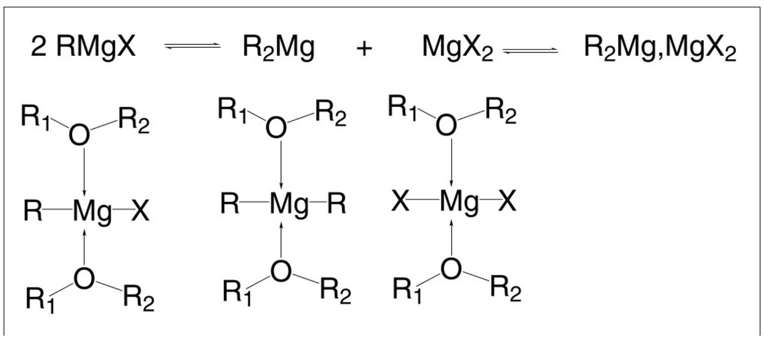


Schéma 8.193

Cet équilibre est fonction de la nature de l'halogénure, du solvant, de la concentration, et de la température. Chacun des composés qui forment cet équilibre est coordiné à deux molécules d'éther, dans les conditions classiques de préparation des organomagnésiens. L'organomagnésien préparé à partir de simples halogénures aliphatiques est sous forme monomère à faibles concentrations (environ 0,1M) dans l'éther et à toutes concentrations dans le THF. Si la concentration augmente dans l'éther ($c > 0;5M$), RMgBr et RMgI forment des polymères, dimères, puis trimères, etc. Seuls, les organomagnésiens chlorés restent, à fortes concentrations, uniquement sous forme de dimères. L'évaporation de l'éther déplace l'équilibre de *Schlenk* vers la droite avec obtention à sec de R_2Mg et MgX_2 (l'addition de dioxane à la solution étherée donne le même résultat).

Lorsqu'un organomagnésien d'halogénures aliphatiques est préparé dans la triéthylamine, l'équilibre de *Schlenk* est déplacé vers la gauche et RMgX est quasiment le composé unique.

Le schéma 8.194 rappelle quelques réactions essentielles des organomagnésiens.

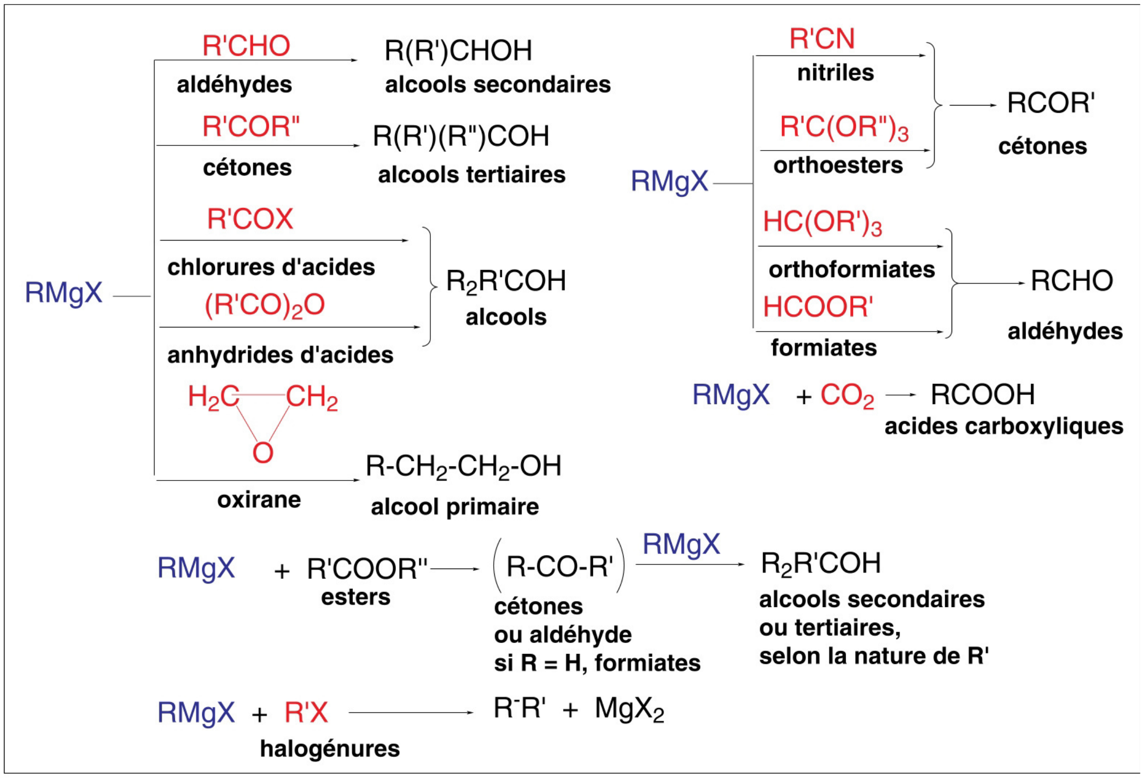


Schéma 8.194

Il existe de nombreuses autres réactions des organomagnésiens et en particulier, celles avec les halogénures métalliques qui permettent la préparation de divers organométalliques, par exemple : 4 $C_6H_5MgX + SnCl_4 \rightarrow (C_6H_5)_4Sn + 4\ MgXCl$ (présentées au § 8.2.10f).

Les alkyllithiens, RLi, sont préparés par action d'un halogénure (chlorure le plus souvent) sur le lithium, sous azote, dans l'hexane. Dans la mesure où cette réaction est difficile, l'échange halogène-métal est mis en œuvre (BuLi + RX → RLi + BuX). Ce sont des composés solubles dans le benzène et de nombreux autres solvants organiques, contrairement aux sels de potassium ou de sodium qui y sont insolubles ou fort peu solubles. Cette propriété est une conséquence du caractère particulier « ionique-covalent » de la liaison C-Li. Les alkyllithiums sont toujours sous formes d'aggrégats de plusieurs molécules dans les solvants. Dans le benzène et le cyclohexane, ils forment des aggrégats de six molécules, et dans l'éther, divers aggrégats de deux à cinq molécules pour les composés où R est un simple groupe aliphatique. Un cas particulier est le *t*-butyllithium qui est un monomère dans le THF. Il est en aggrégats de deux et quatre molécules, respectivement, dans l'éther et dans les solvants hydrocarbonés.

8.2.8 – Substitutions électrophiles aliphatiques avec un groupe partant carboné

8.2.8a – Décarboxylation d'acides

Les acides ayant en position α un groupe électroattracteur *-I* comme NO_2, CN, COOH, Ar, les acides trihaloacétiques, X_3C-COOH, ceux qui sont éthyléniques ou acétyléniques, et les α-céto acides sont décarboxylés par chauffage, libres, ou sous formes de sels (schéma 8.195). Dans ce dernier cas, la présence d'un éther-couronne (figure 7.4) qui retient le cation métallique augmente la vitesse de la réaction.

Les acides β,γ-insaturés éthyléniques peuvent aussi être décarboxylés par chauffage en présence de cuivre et de quinoléine, comme les acides aromatiques (§ 8.4.1m).

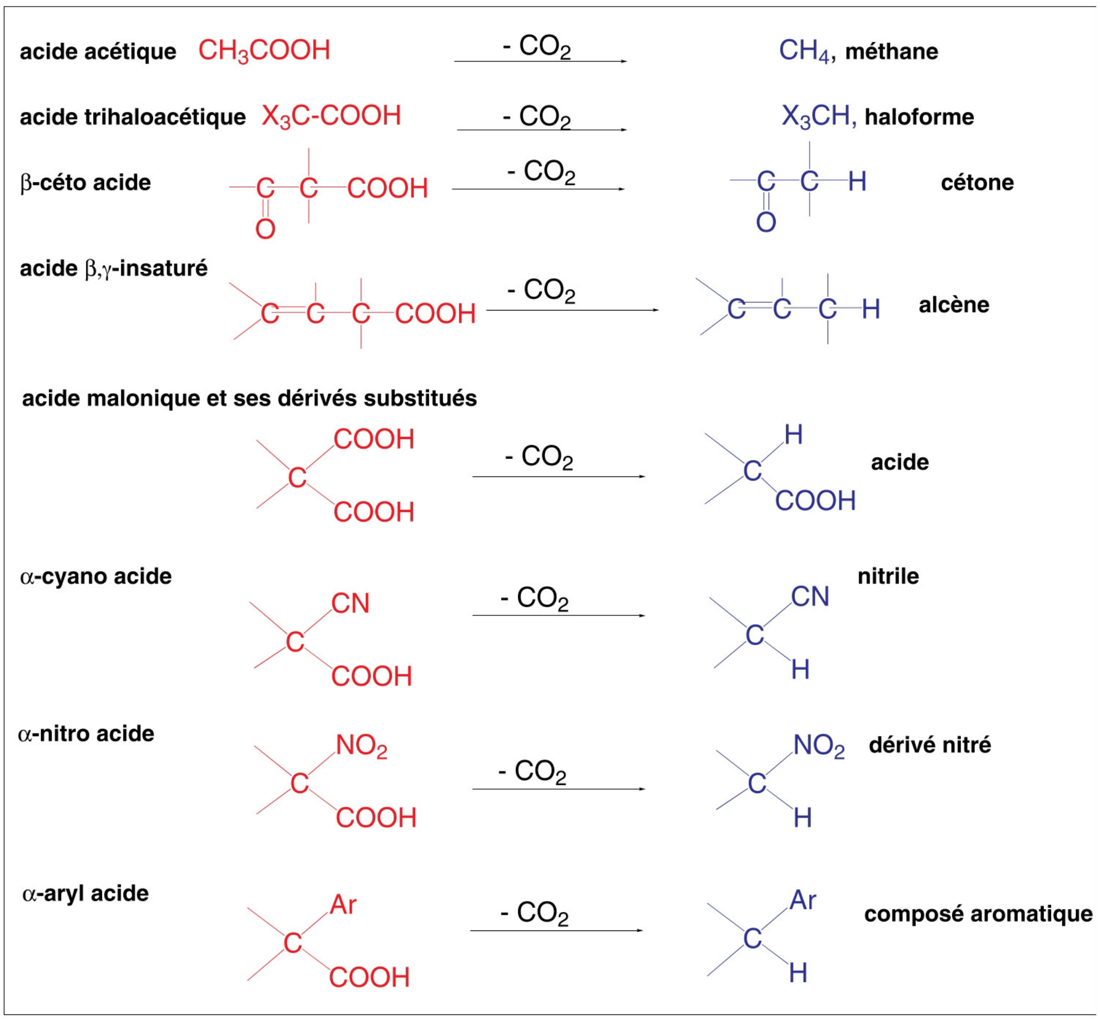


Schéma 8.195

Les acides aliphatiques ne sont pas décarboxylés dans ces conditions sauf l'acide acétique sous forme de sel, et en présence d'une base : il se forme du méthane.

La décarboxylation des acides est l'inverse de l'addition d'un carbanion sur l'anhydride carbonique.

Sous forme de sels, le mécanisme de la décarboxylation peut être S_E1 ou S_E2. Le mécanisme S_E1 est favorisé par la présence de groupes électroattracteurs en α du groupe carboxyle car ils stabilisent le carbanion.

Un mécanisme cyclique à six centres est le plus classique pour les acides libres ce qui explique pourquoi la réaction est peu sensible à la polarité du solvant ou à la présence ou non d'acide minéral (schéma 8.196).

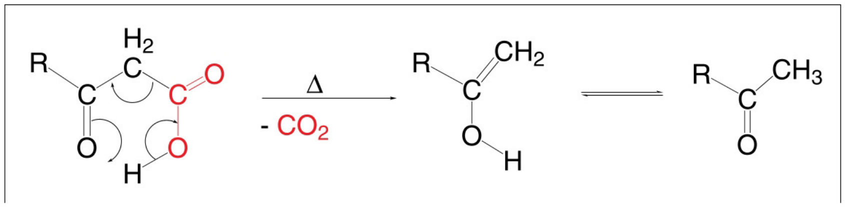


Schéma 8.196

Le cas des β-céto acides est particulièrement intéressant. Ils sont préparés, le plus souvent, par hydrolyse de leurs esters, mais dans la plupart des cas, le β-céto acide n'est pas isolé car il se décarboxyle dans les conditions normales de la réaction, sauf si un groupe attracteur, comme CF_3, est présent en position γ de l'acide comme dans l'acide trifluoroacétylacétique, CF_3COCH_2COOH, composé qui peut être distillé sans décomposition. Pour obtenir les β-céto acides, des conditions expérimentales particulièrement douces pour l'hydrolyse sont nécessaires : soude très diluée, neutralisation par un acide faible, extraction par l'éther à 0 °C et évaporation sous vide.

Le passage de l'ester RCO-C(R_2)(R_3)-COOR' à la cétone ou décarbalkoxylation **en conditions acide, neutre ou très faiblement basique** conduit à une rupture de liaison entre la fonction ester et le C_α (schéma 8.197) : une cétone, RCOCH(R_1)(R_2), de l'anhydride carbonique et un alcool R'OH, en sont le résultat.

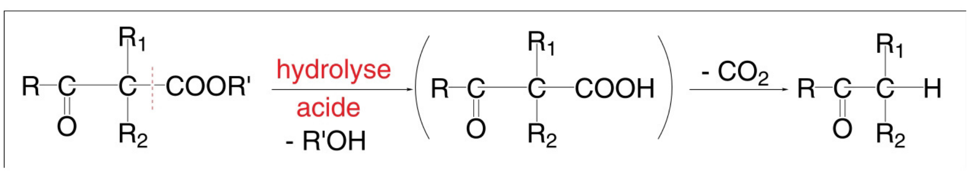


Schéma 8.197

Par contre, **en conditions basiques fortes**, le plus souvent, une solution alcoolique concentrée de potasse, ou d'alcoolate, une autre réaction a lieu : elle conduit à la rupture de la liaison α-β par rapport à la fonction carboxyle (schéma 8.198). Il se forme alors un sel d'acide RCOOH ou un ester RCOOR' à côté d'un sel de l'acide CH(R_1)(R_2)COOH ou l'ester CH(R_1)(R_2)COOR' selon la base utilisée (schéma 8.199).

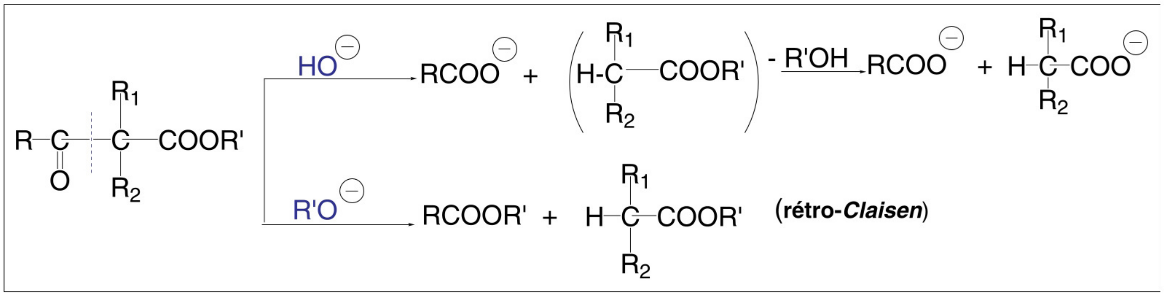


Schéma 8.198

C'est la **réaction inverse de celle de *Claisen*** (§ 10.4.2)**, appelée rétro-*Claisen*.**

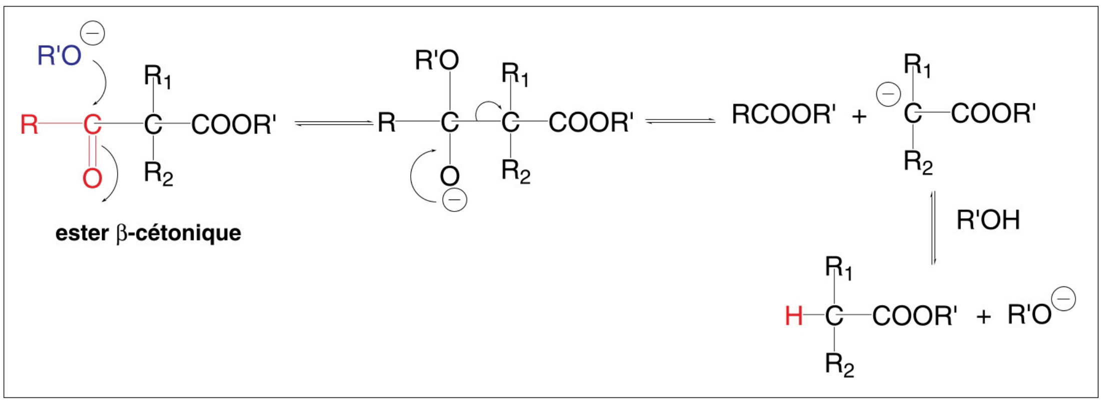


Schéma 8.199

En présence de base alcaline, les β-dicétones conduisent à un résultat semblable avec formation d'une cétone et d'un sel d'acide (schéma 8.200).

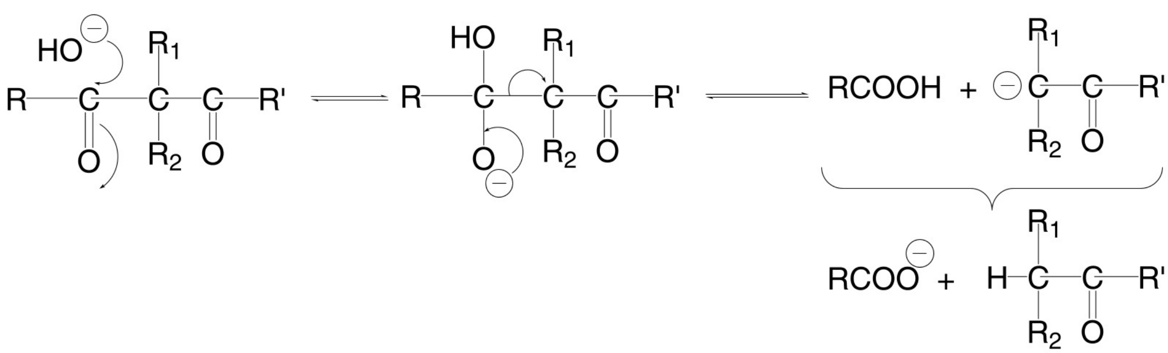


Schéma 8.200

Les **acides glycidiques** conduisent à des aldéhydes par décarboxylation (schéma 8.201) (voir aussi réaction de *Darzens* (§ 10.4.6).

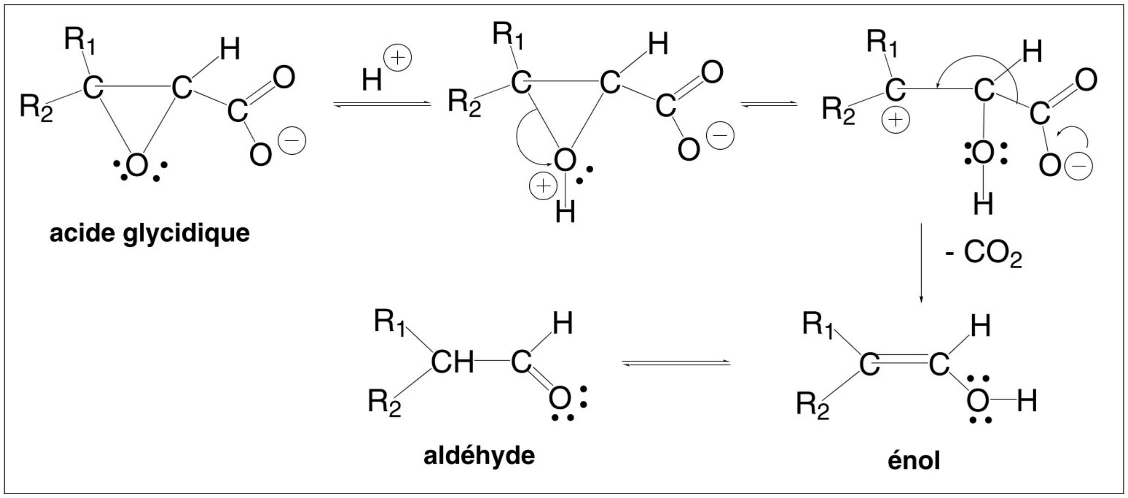


Schéma 8.201

8.2.8b – Réaction haloforme

Cette réaction a été présentée lors de l'halogénation des méthylcétones (§ 8.2.6c). La seconde partie de la réaction qui conduit à un haloforme (chloroforme, bromoforme, iodoforme) est une substitution électrophile aliphatique (COR est remplacé par H) (schéma 8.202).

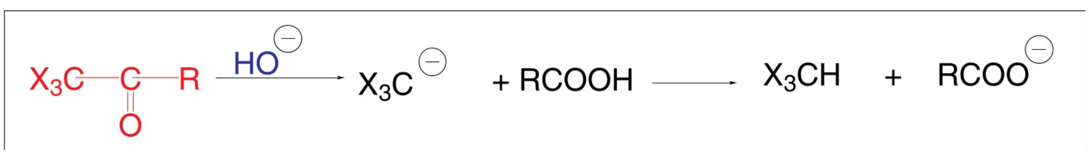


Schéma 8.202

8.2.8c – Réaction d'*Haller-Bauer*

Les cétones non énolisables, n'ayant pas de $C_{\alpha}H$, et plus particulièrement celles de la forme $ArCOC(R)_3$, traitées par l'amidure de sodium donnent lieu, par chauffage dans un solvant aromatique, à une réaction avec retrait d'un des groupes substituant la cétone et formations d'un alcane et d'un acylamidure qui, en présence d'eau, fournit un amide (schéma 8.203). C'est la **réaction de *Haller-Bauer*** (1909). La benzophénone n'est pas affectée par cette réaction. Par contre, la *p*-méthoxybenzophénone conduit au *p*-méthoxybenzamide.

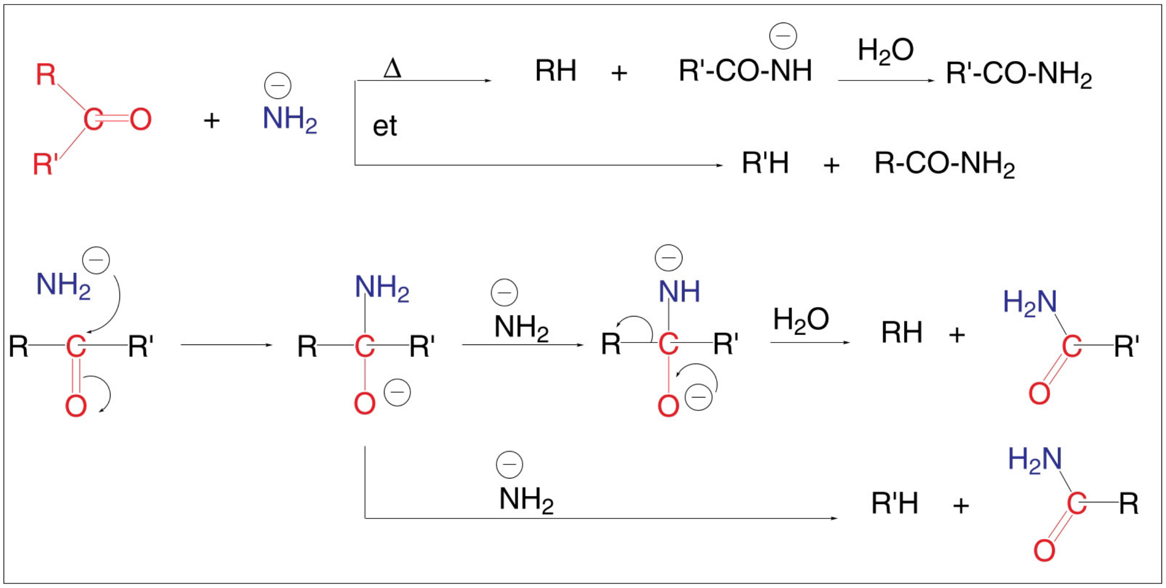


Schéma 8.203

Les cétones cycliques sont ouvertes. Les cétones aliphatiques dissymétriques donnent un mélange de deux amides. La configuration relative du groupe R ou R' dans l'alcane formé est conservée.

8.2.9 – Substitutions électrophiles aliphatiques de composés azotés

8.2.9a – Diazotation des amines primaires et des hydrazines

L'action de l'acide nitreux sur les amines primaires aliphatiques ne conduit à des sels de diazonium qu'à un pH inférieur à 3. Ces sels sont instables car N_2^+ est un excellent groupe partant ce qui favorise la formation d'un carbocation qui peut effectuer des réarrangements, des éliminations de protons avec formation d'alcènes, des réactions avec le milieu... Lorsque la réaction est effectuée dans l'eau, cas général, les produits obtenus sont des mélanges d'alcools et d'alcènes isomères et d'autres composés divers selon la nature de l'amine. Par exemple, la *n*-propylamine conduit par cette réaction à 7 % de *n*-propanol, 32 % d'*iso*propanol, à 28 % de propène et des chlorures d'*iso*propyle et de propyle, si l'acide utilisé est l'acide chlorhydrique, ce qui peut s'expliquer par le schéma 8.204.

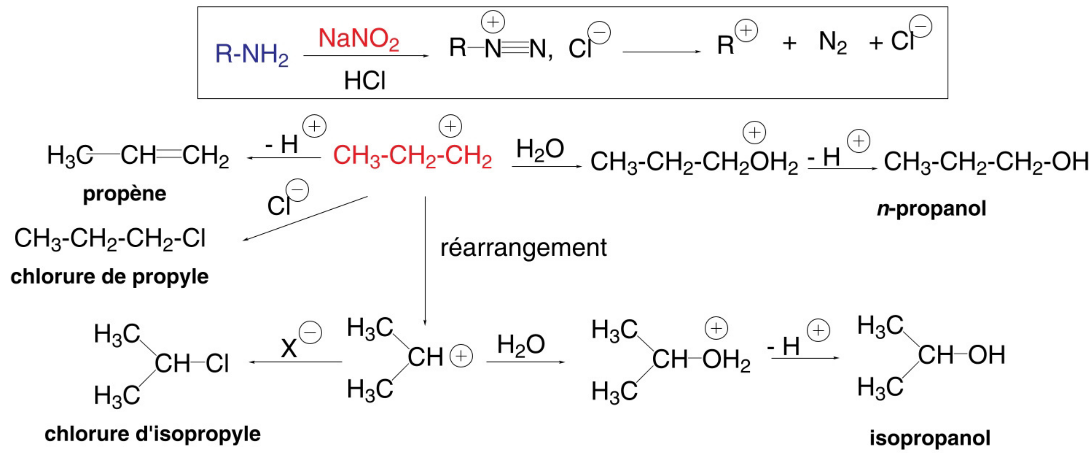


Schéma 8.204

Des composés cycliques accompagnent parfois les composés cités. Ils pourraient provenir d'une attaque électrophile interne du carbocation, comme dans le cas du carbocation propyle qui peut se cycliser en cyclopropane par élimination d'un proton (schéma 8.205).

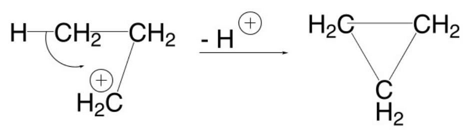


Schéma 8.205

La stéréochimie de ces réactions est très variée selon le type d'amines et les conditions expérimentales. Dans la plupart des cas, il y a racémisation si l'amine de départ est optiquement active mais il existe des cas où la rétention de configuration est majoritaire.

Lorsque l'amine possède un groupe électroattracteur -*I* comme CN, CHO, COR ou COOR en position α du groupe amino, la réaction ne conduit pas à un sel de diazonium mais à un composé diazo. La perte d'un proton est favorisée par rapport à la perte de N_2. Le glycinate d'éthyle est converti en diazoacétate d'éthyle par action de l'acide nitreux (schéma 8.206).

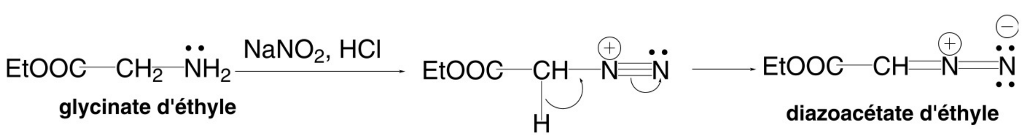


Schéma 8.206

Les amines primaires aromatiques comme l'aniline forment des sels de diazonium à un pH de 1 en raison de leur plus faible basicité par rapport aux amines aliphatiques qui est le résultat de la résonance du groupe amino avec le cycle aromatique. Les sels de diazonium sont aussi stabilisés par résonance avec le cycle aromatique (schéma 8.207) mais ils ne peuvent être gardés, pour la plupart, qu'à des températures inférieures à 5 °C sauf s'ils sont complexés par des éthers-couronnes (figure 7.4), mais le plus souvent, ces sels ne sont pas isolés. Les sels de fluoroborates ArN_2^+, BF_4^- sont stables et peuvent être isolés : ils se décomposent par chauffage en fluorures d'aryles, ArF, N_2 , et BF_3.

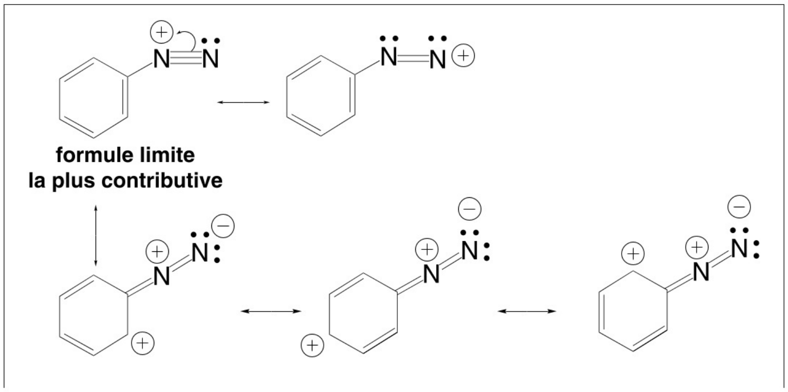


Schéma 8.207

La présence de groupes divers sur le cycle aromatique n'empêche pas la réaction. Les groupes électrodonneurs $+M$ comme -N(R_2) stabilisent ces sels d'aryldiazonium (schéma 8.208).

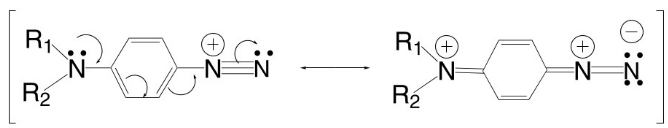


Schéma 8.208

Dans les réactions de diazotation, deux molécules d'acide nitreux forment le trioxyde d'azote, N_2O_3, à côté d'une molécule d'eau, ce composé réagit comme l'ensemble : NO^+ + NO_2-H. Donc, finalement, c'est NO^+ qui est le vrai réactif de cette réaction. Il attaque l'amine avec production d'anion nitrite et du composé **A** (schéma 8.209).

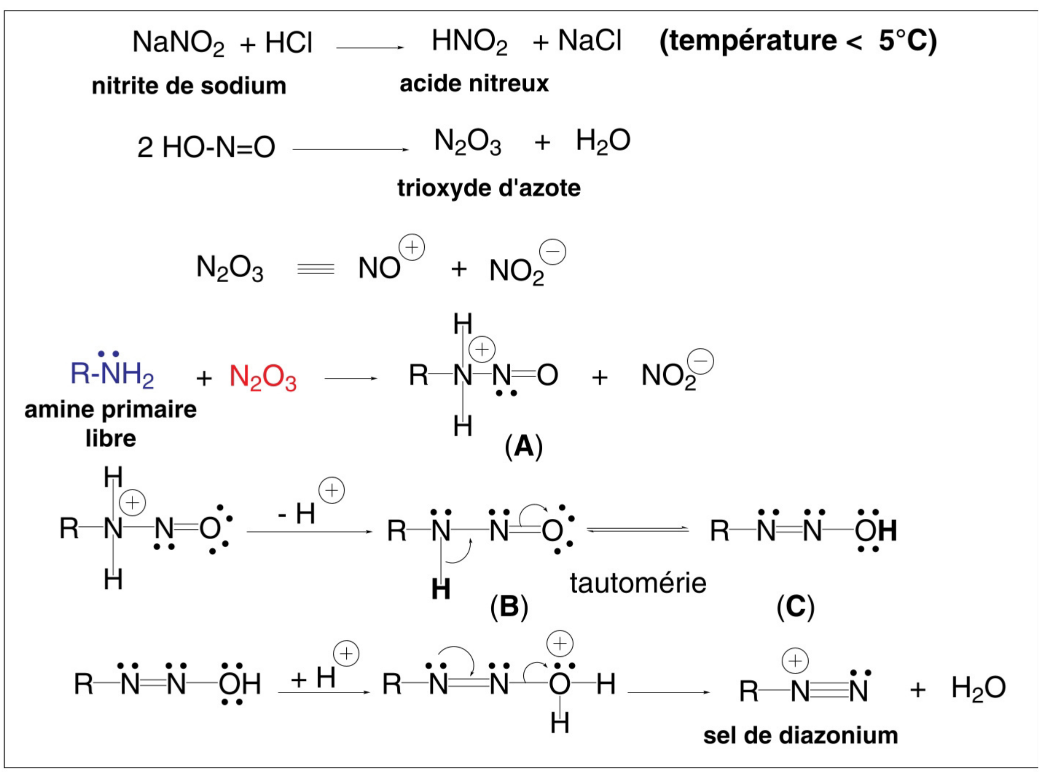


Schéma 8.209

Ce dernier élimine un proton pour former le composé **B** qui se tautomérise en composé **C**. Le milieu acide le protone sur l'oxygène. L'élimination d'une molécule d'eau donne naissance au sel de diazonium. Il faut remarquer que dans ces réactions, pourtant en milieu acide, c'est l'amine libre non encore salifiée qui réagit.

Les hydrazines et les acylhydrazines ou hydrazides sont respectivement transformées par l'acide nitreux en azides et acylazides (schéma 8.210).

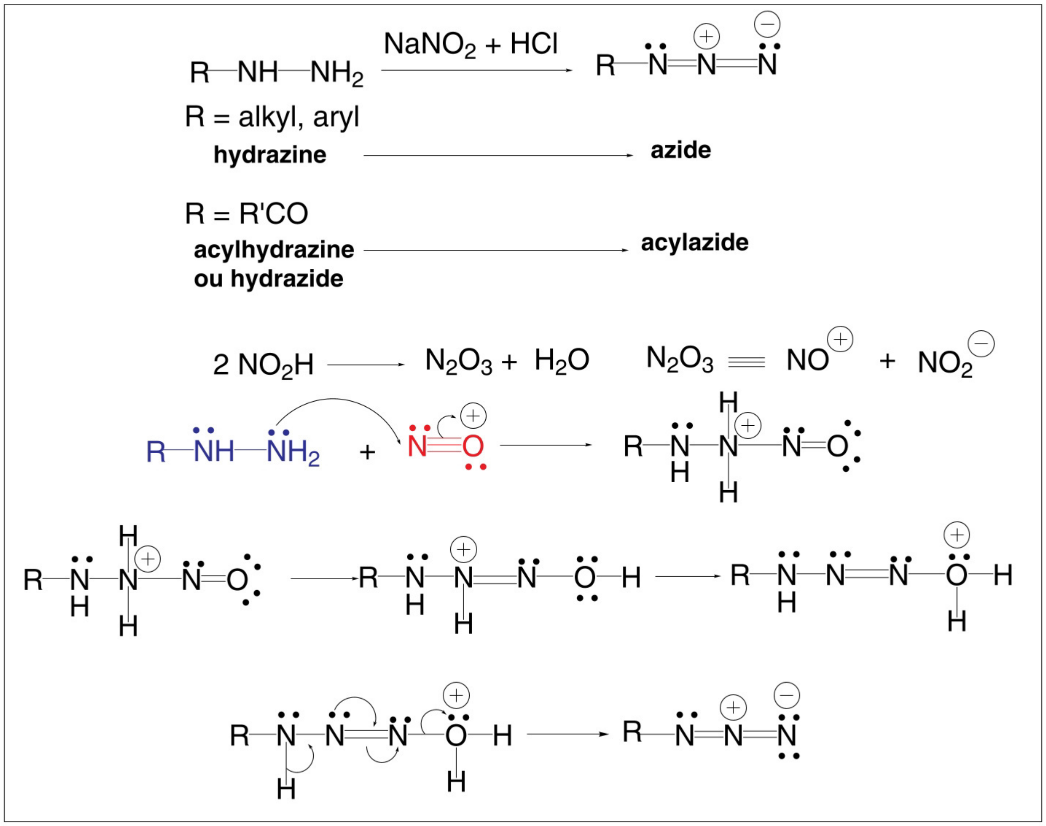


Schéma 8.210

Le réactif $NOBF_4$, tétrafluoroborate de nitrosyle, se comporte comme NO^+ ce qui permet de l'utiliser dans ces réactions à la place de l'acide nitreux.

8.2.9b – Nitrosation des amines secondaires

L'action de l'acide nitreux sur les *N*-dialkyl, diaryl ou alkylarylamines secondaires conduit à un composé *N*-nitroso. Le mécanisme est identique à celui des amines primaires, mais dans ce cas, le manque d'hydrogène sur l'azote, après attaque de NO^+ et retrait du proton, arrête la réaction à ce stade. Les nitrosamines sont aussi obtenues par action du chlorure de nitrosyle NOCl sur les amines secondaires. L'action de l'acide nitreux et de NOCl peut s'appliquer aussi à des amides secondaires, RCONHR', insolubles dans les solutions aqueuses acides (nécessaires à la formation de NO_2H).

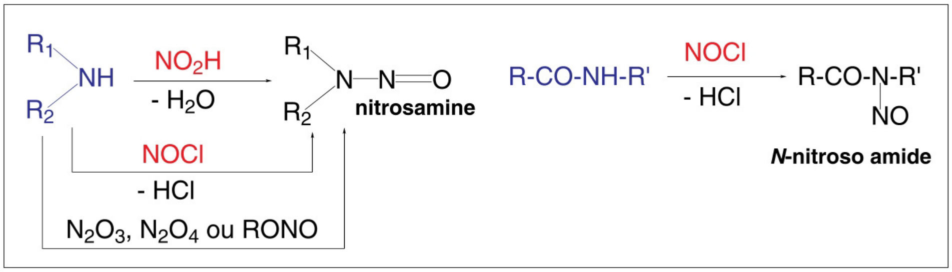


Schéma 8.211

Certains gaz comme N_2O_3, N_2O_4 permettent la nitrosation des amines secondaires en milieu basique. Il en est de même des nitrites d'alkyles RON=O (schéma 8.211).

Attention : les nitrosamines sont des composés cancérogènes puissants.

Les nitrosamines chauffées en présence de phénol et de quelques gouttes d'acide sulfurique forment une solution verte qui, neutralisée par la soude, devient bleue : c'est le **test de *Liebermann*** (1874)**,** spécifique des amines secondaires.

8.2.9c – Action de l'acide nitreux sur les amines tertiaires

Les amines tertiaires forment des sels avec l'acide nitreux à froid (schéma 8.212), solubles dans l'eau.

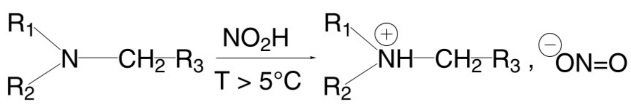


Schéma 8.212

Si l'amine contient au moins un groupe méthylène en position α de l'azote, la réaction de l'acide nitreux à chaud conduit à un sel d'amine secondaire qui est immédiatement nitrosé, à côté d'un aldéhyde (schéma 8.213). Si l'amine de départ ne contient qu'un groupe méthyne en position α de l'azote, c'est une cétone qui est obtenue à la place de l'aldéhyde.

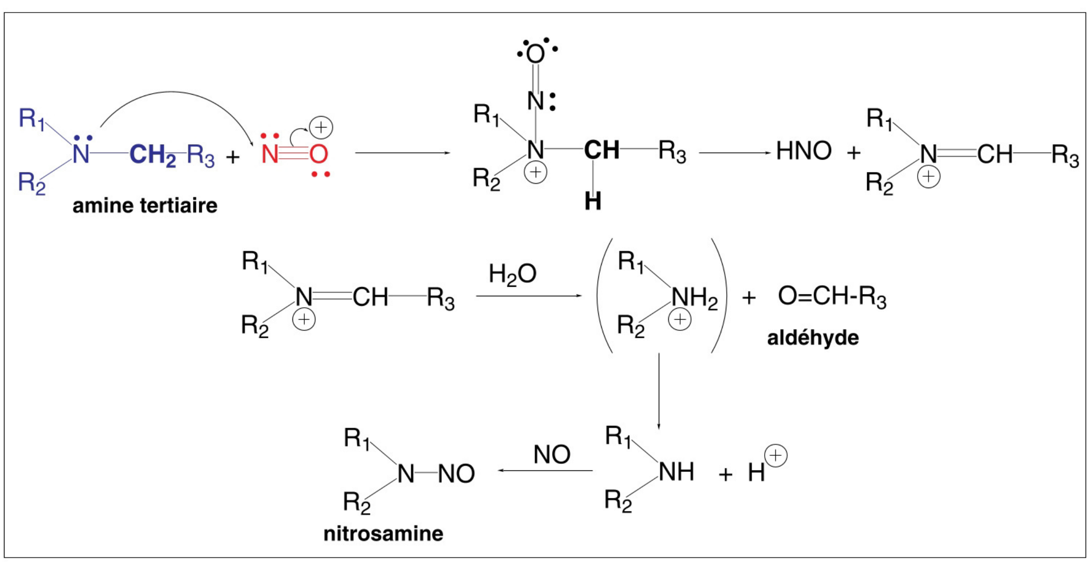


Schéma 8.213

L'acide nitrique en présence d'anhydride acétique ou l'action de N_2O_4, peroxyde d'azote, fournissent des résultats semblables.

Les amines tertiaires $ArN(R)_2$ avec R = alkyle, sont nitrosées, non pas sur l'azote, mais sur la position *para* activée du cycle (schéma 8.214).

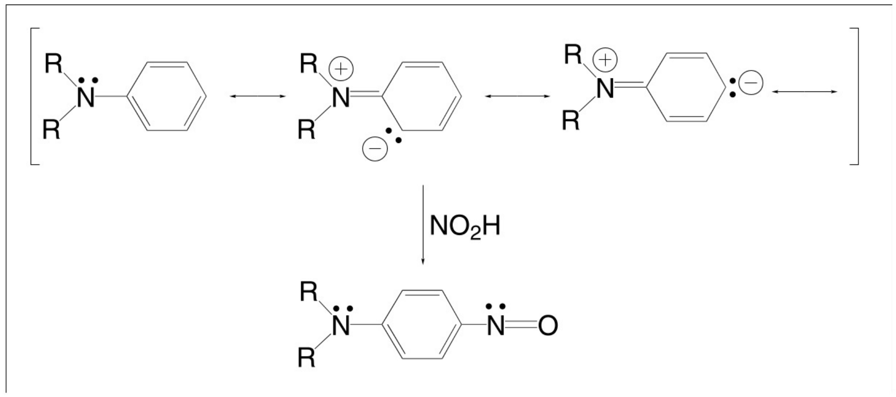


Schéma 8.214

8.2.9d – Réactions des composés nitrosés sur les amines et hydroxylamines

Les amines aromatiques primaires réagissent avec les composés nitrosés aromatiques dans l'acide acétique glacial (anhydre) pour former des composés azo (schéma 8.215).

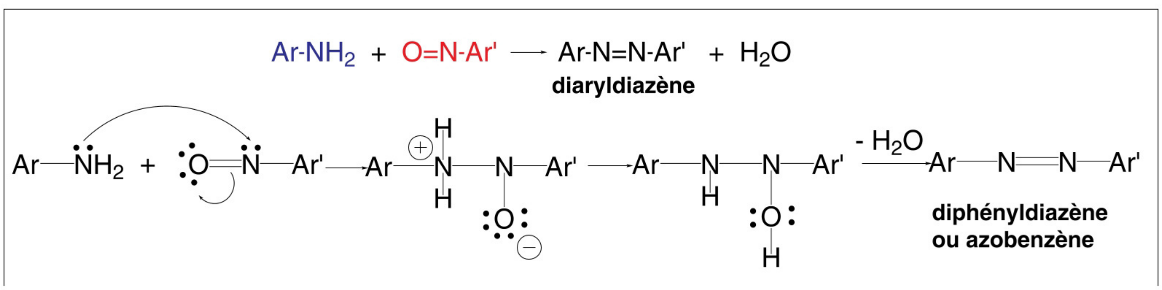


Schéma 8.215

C'est une bonne méthode de préparation des composés azo, comme celle de l'oxydation par l'oxyde de mercure des *N,N'*-diarylhydrazines Ar-NH-NH-Ar'.

Une réaction permet de préparer des composés azoxy aliphatiques ou aromatiques par action de composés nitrosés sur les hydroxylamines. Dans le composé azoxy, la position de l'oxygène n'est pas liée à la nature des réactifs, mais à celle des groupes R et R' des composés de départ (schéma 8.216).

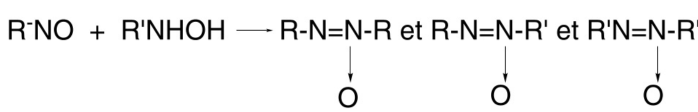


Schéma 8.216

Il est vraisemblable qu'une réaction préliminaire a lieu qui permet l'échange des groupes R et R' entre dérivé nitroso et hydroxylamine (schéma 8.217).

ArNO + **Ar'**NHOH ⟶ ArNHOH + **Ar'**NO

Schéma 8.217

Étudiée sur des composés aromatiques, la réaction elle-même ferait intervenir des radicaux-anions en milieu basique (schéma 8.218).

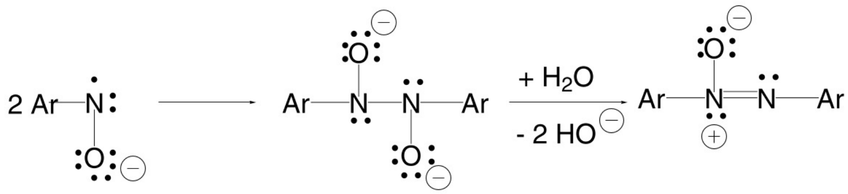


Schéma 8.218

8.2.9e – Formation d'haloamines

Les amines primaires sont converties en *N*-halo ou *N,N*-dihaloamines par l'hypochlorite ou l'hypobromite de sodium. Les amines secondaires fournissent seulement des *N*-haloamines (schéma 8.219).

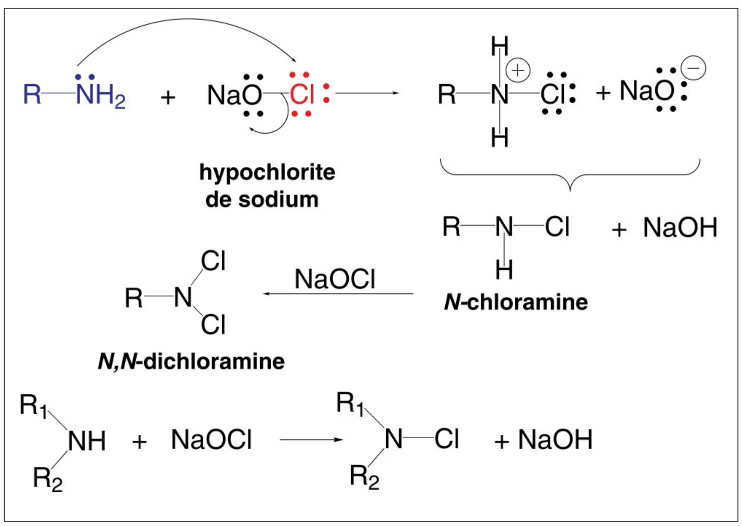


Schéma 8.219

Les mêmes résultats sont obtenus avec l'hypochlorite de *t*-butyle, le *N*-chlorosuccinimide (schéma 8.220) (lui-même obtenu par la réaction classique à partir du succinimide), ou le bromite de sodium, $NaBrO_2$.

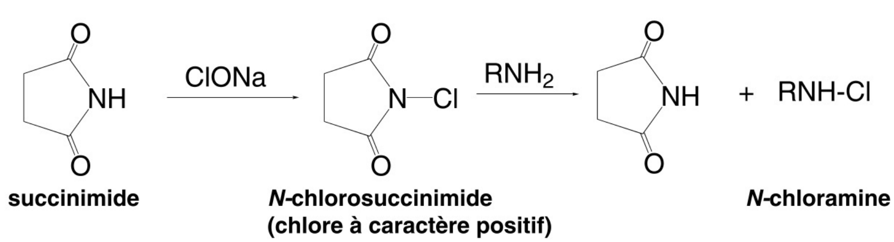


Schéma 8.220

Tous ces réactifs agissent ***via* un halogène positif**.

Comme on peut le remarquer avec le succinimide, la réaction n'est pas limitée aux amines primaires et secondaires. Elle est possible avec différents amides. Les amides primaires réagissent avec l'hypobromite de sodium pour former un *N*-bromoamide primaire qui se réarrange en milieu basique en isocyanate (voir le réarrangement d'*Hofmann*, § 6.15.2e) qui est immédiatement hydrolysé pour donner finalement une amine primaire (schéma 8.221).

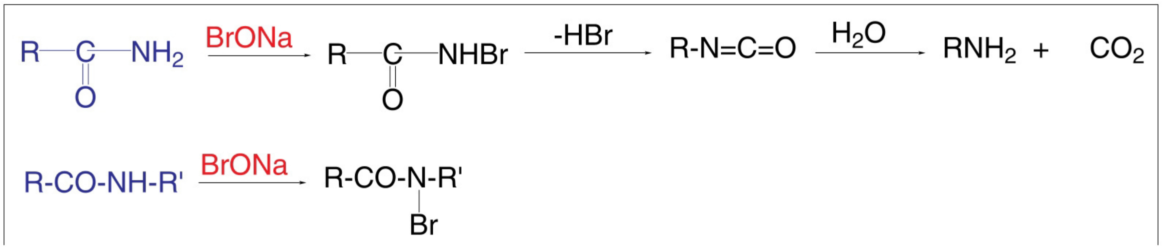


Schéma 8.221

Les amides secondaires fournissent des *N*-haloamides, pour la plupart stables.

8.2.10 – Substitutions électrophiles aliphatiques avec un métal comme groupe partant

Aux réactions présentées dans ce chapitre concernant les composés organométalliques, il est important d'y ajouter celles présentées dans les chapitres substitutions nucléophiles (§ 8.1), et additions (chapitres 9 et 10).

8.2.10a – Hydrolyse et action des acides sur les composés organométalliques

$$\mathrm{RM} + \mathrm{H_2O} \longrightarrow \mathrm{RH} + \mathrm{MOH}$$
$$\mathrm{RM} + \mathrm{D_2O} \longrightarrow \mathrm{RD} + \mathrm{MOD}$$
$$\mathrm{RM} + \mathrm{HA} \longrightarrow \mathrm{RH} + \mathrm{MA}$$

Schéma 8.222

Les composés organométalliques dérivés des métaux alcalins, du magnésium, et du zinc sont facilement hydrolysés avec substitution du métal par un hydrogène, lequel est l'électrophile de la réaction (schéma 8.222). C'est une réaction qui permet le passage d'un halogénure à un alcane. Cette réduction s'effectue le plus souvent avec un organomagnésien (schéma 8.223). L'hydrolyse effectuée avec D_2O permet l'accès à des alcanes deutériés (marqués) utiles pour l'étude des mécanismes réactionnels.

$$\mathrm{RX} \xrightarrow{\mathrm{Mg}} \mathrm{RMgX} \xrightarrow{\mathrm{H_2O}} \mathrm{RH} + 1/2\ \mathrm{MgX_2} + 1/2\ \mathrm{Mg(OH)_2}$$

Schéma 8.223

Si l'hydrolyse peut être violente en particulier avec R_2Zn et AlR_3, elle est dans certains cas, difficile, et nécessite l'action d'un acide, HCl, comme pour R_2Hg lequel peut ne former qu'une seule molécule d'alcane (schéma 8.224).

$$R_2Hg \; + \; HCl \longrightarrow RHgCl \; + \; RH$$

Schéma 8.224

8.2.10b – Action des halogènes sur les composés organométalliques

Les halogènes représentent le réactif électrophile lorsqu'ils réagissent sur les composés organométalliques. Il se forme dans la plupart des cas un halogénure d'alkyle. Les mécanismes sont très variés (S_E2 avec inversion de configuration, ou rétention de configuration § 8.2.2) et S_Ei (§ 8.2.4).

C'est une réaction qui permet d'échanger l'halogène d'un halogénure, mais elle a des restrictions. Par exemple, les organomagnésiens chlorés ou bromés réagissent avec l'iode pour former des iodoalcanes, tandis que les organomagnésiens bromés ou iodés réagissent avec le chlore pour former principalement, et respectivement, des bromures et iodures d'alkyles (schéma 8.225).

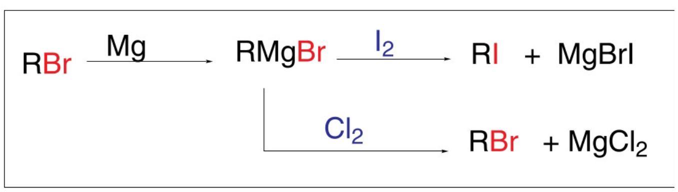


Schéma 8.225

Les fluorures d'alkyles peuvent être préparés à partir d'organomagnésiens ou d'organolithiens (alkyles, aryles ou vinyliques) par action du fluorure de perchloryle $FClO_3$ (composé explosif).

Les iodures et fluorures d'aryles sont aussi obtenus à partir de bis(trifluoroacétates) d'arylthallium $ArTl(OCOCF_3)_2$ composés qui résultent de l'action du trifluoroacéte de thallium(III), $Tl(OCOCF_3)_3$ sur un aromatique dans l'acide trifluoroacétique. En présence de KI, les iodures d'aryles résultent de cette réaction. Par contre, KF, ne fournit que les difluorures d'arylthallium(III), $ArTlF_2$, mais par action du trifluorure de bore, BF_3, les fluorures d'aryles sont formés (schéma 8.226).

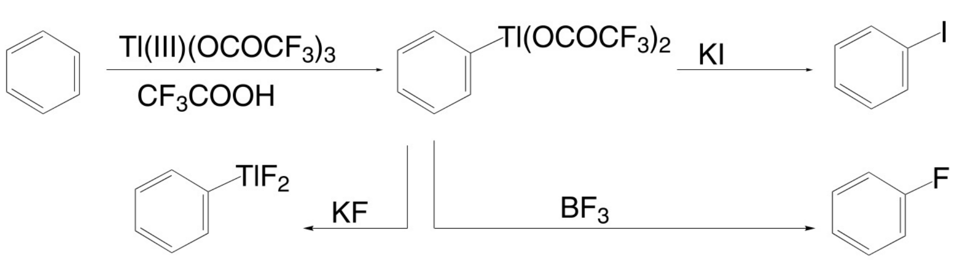


Schéma 8.226

La facile préparation des organométalliques des alcynes terminaux permet aussi, par cette réaction avec les halogènes, de remplacer leurs hydrogènes terminaux par un halogène (schéma 8.227).

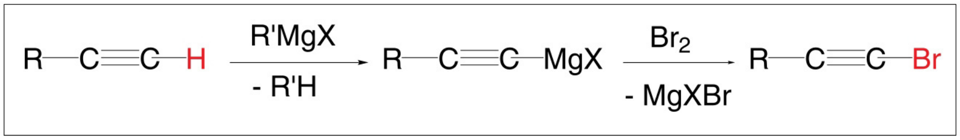


Schéma 8.227

Les trialkylboranes réagissent avec l'iode ou le brome, mais en présence de méthylate de sodium dans le méthanol ou du chlorure ferrique, ils conduisent respectivement aux iodures et bromures d'alkyles correspondants (schéma 8.228).

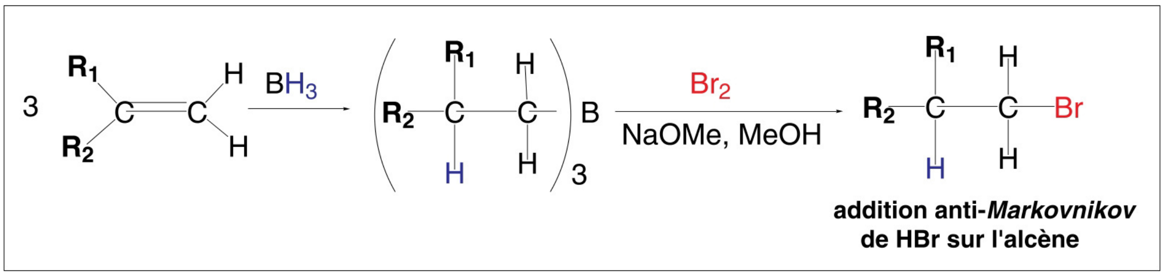


Schéma 8.228

On peut remarquer que cette réaction associée à celle de l'hydroboration des alcènes représente une méthode permettant l'addition des halogénures d'hydrogène selon un **mécanisme anti-*Markovnikov*** (§ 9.1 et 9.6).

8.2.10c – Action de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène sur les composés organométalliques

Les organomagnésiens RMgX réagissent avec l'oxygène, comme électrophile, pour donner R-O-O-MgX, qui, en milieu acide, fournissent des hydroperoxydes, R-OOH, ou des alcools, R-OH, selon les conditions (schéma 8.229).

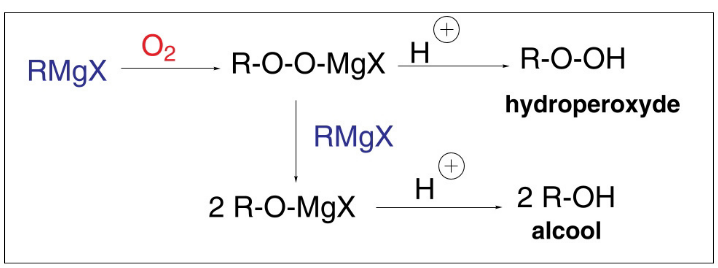


Schéma 8.229

Si R est aryle, seulement les phénols sont formés, et avec de mauvais rendements.



Schéma 8.230

Il est préférable de faire réagir l'organomagnésien avec le triméthylborate, $B(OMe)_3$, ce qui conduit à un aryldiméthylborate, $ArB(OMe)_2$, qui réagit avec le peroxyde d'hydrogène, en milieu acide, pour conduire à un phénol (schéma 8.230).

Les trialkylboranes, R_3B, réagissent avec le peroxyde d'hydrogène dans la soude pour former des esters de l'acide borique, $(RO)_3B$, sans affecter les fonctions aldéhyde, cétone, nitrile, halogénure et les doubles ou triples liaisons contenues dans R (schéma 8.231). Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un réarrangement qui se reproduit trois fois. Le groupe R, s'il est asymétrique, migre avec rétention de sa configuration. C'est une méthode de formation des alcools à partir des alcènes, suite à une hydroboration (mécanisme § 9.6).

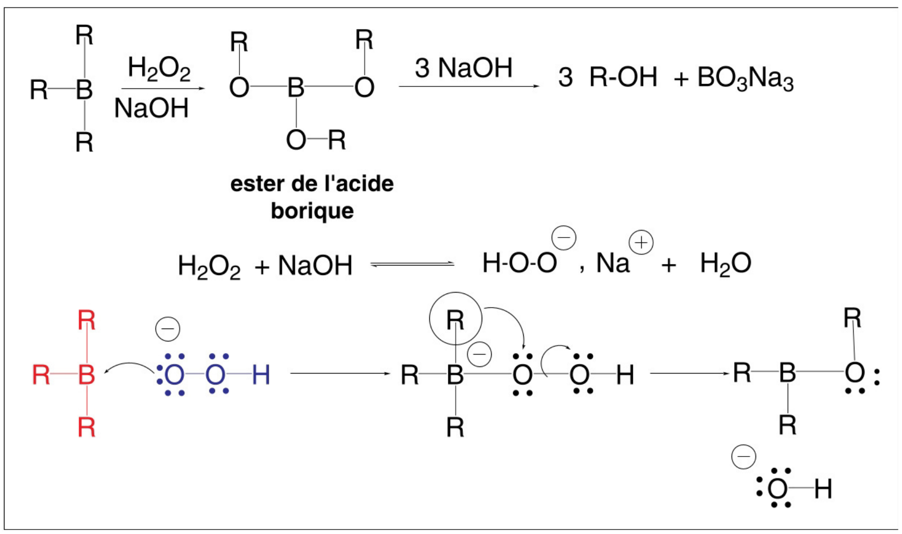


Schéma 8.231

8.2.10d – Action des dérivés azotés sur les composés organométalliques

À température ordinaire, les organomagnésiens réagissent sur les amines primaires aliphatiques, pour libérer une molécule d'alcane. La réaction se reproduit une seconde fois à haute température. Avec les amines secondaires, une seule réaction a lieu (schéma 8.232). Cette réaction effectuée avec l'iodure de méthylmagnésium, CH_3MgI, libère du méthane. Au siècle dernier, cette réaction était utilisée pour la détermination de la nature de l'amine, primaire ou secondaire, en fonction du volume de méthane dégagé (détermination des hydrogènes actifs par la **méthode de *Zerewitinoff***).

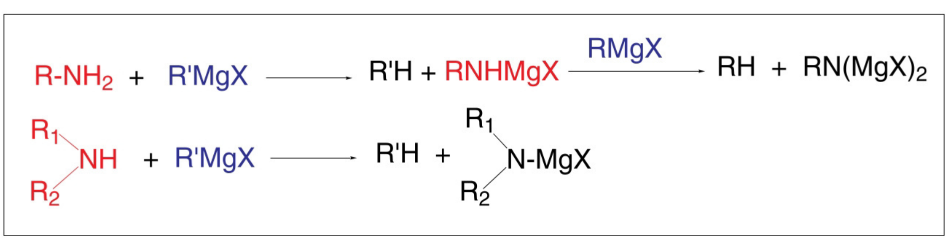


Schéma 8.232

Une méthode intéressante permettant de préparer des amines primaires pures est la réaction d'un organomagnésien chloré ou bromé (mais pas iodé), en présence d'*O*-méthylhydroxylamine. Les organolithiens réagissent aussi avec ce réactif, mais il faut y ajouter du méthyllithium, et effectuer la réaction à –78 °C. Quand une *O*-méthylhydroxylamine *N*-monosubstituée est le réactif, une amine secondaire est produite (schéma 8.233).

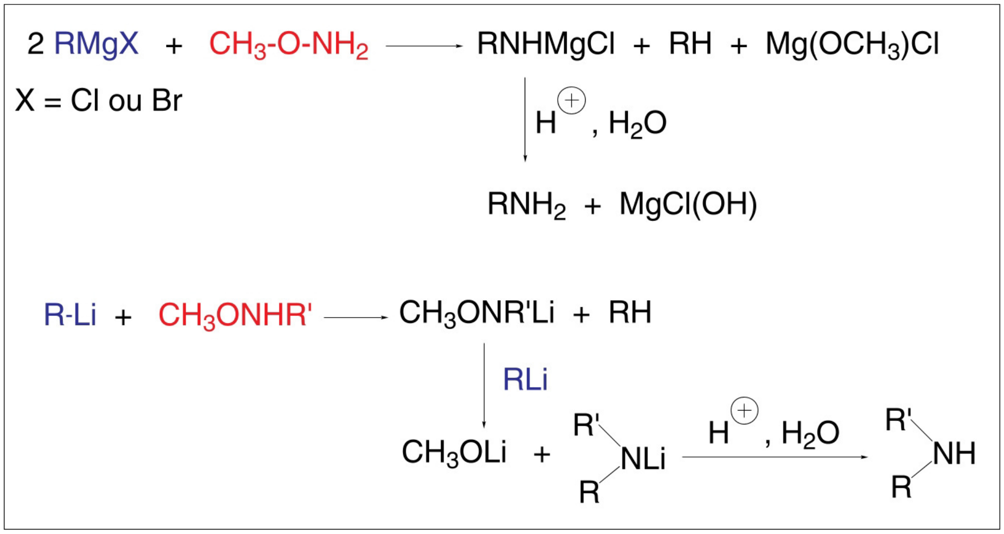


Schéma 8.233

Le tosylazide TsN_3 forme avec les organolithiens RLi, des azides RN_3, facilement réduits en amines primaires par $AlLiH_4$ ou l'hydrogène en présence de Pd/C (§ 13.18) (schéma 8.234).

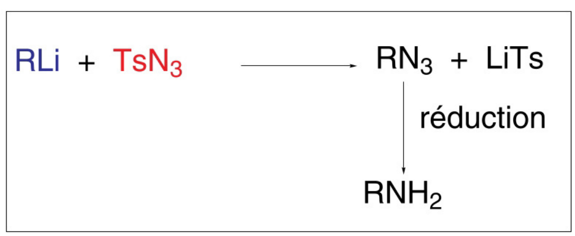


Schéma 8.234

L'azote, en présence de catalyseurs métalliques dérivés de chrome, molybdène, ou titane, peut former une amine par réaction avec un aryllithium, suivie de l'hydrolyse du composé lithié intermédiaire (schéma 8.235).

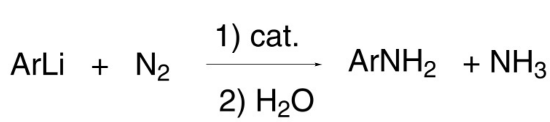


Schéma 8.235

Les chloramines réagissent sur les organomagnésiens et sur les organoboranes R_3B pour former aussi des amines primaires, RNH_2 (schéma 8.236). Dans la mesure où les

organoboranes peuvent être préparés à partir des alcènes, cette réaction est une méthode pour obtenir des amines par **addition anti-*Markovnikov*** de l'ammoniac sur les alcènes (§ 9.1 et 9.6).

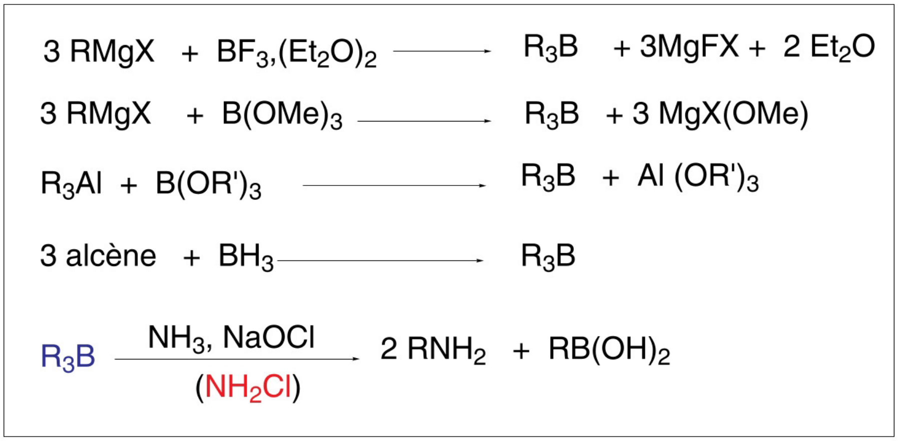


Schéma 8.236

Il faut rappeler que les organoboranes sont aussi préparés par action des organomagnésiens, soit sur l'étherate de trifluorure de bore, en particulier les triarylboranes, soit sur le borate de méthyle, $B(OMe)_3$, ou à partir de borates d'alkyles, $B(OR)_3$, par réaction avec un trialkylaluminium, R'_3Al ($AlCl_3 + 3RMgX \rightarrow R_3Al + 3MgXCl$).

8.2.10e – Action du soufre et de ses dérivés sur les composés organométalliques

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une méthode classique de préparation des thiols et des sulfures, l'action du soufre sur les organomagnésiens conduit à ces composés (schéma 8.237).

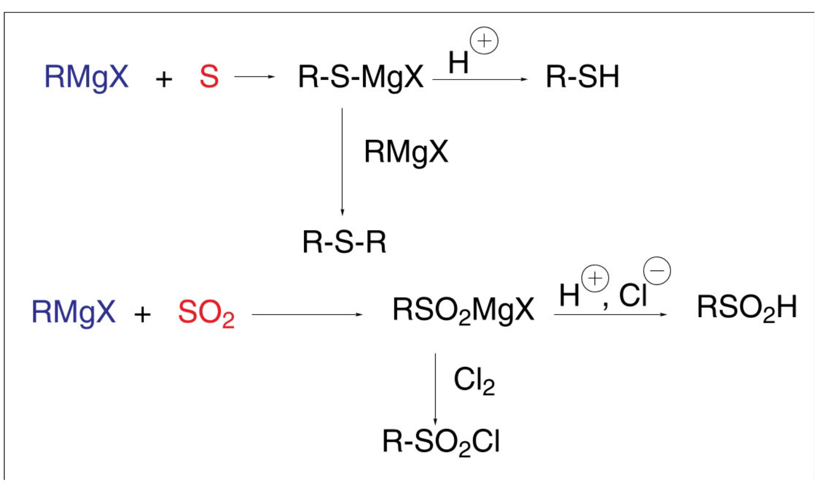


Schéma 8.237

Les acides sulfiniques, RSO_2H, sous forme de complexe avec le magnésium, RSO_2MgX sont produits par action de l'anhydride sulfureux sur une solution d'organo-

magnésien à froid. L'action d'un acide libère l'acide sulfinique. Celle d'un halogène conduit à son halogénure, RSO_2X.

Les disulfures, R-S-S-R, traités par un organomagnésien fournissent des sulfures R-S-R, et le chlorure de sulfuryle, SO_2Cl_2, fournit un chlorure de sulfonyle, RSO_2Cl. Les esters d'acides sulfiniques, RSO-OR', forment des sulfoxydes, R-SO-R' (schéma 8.238).

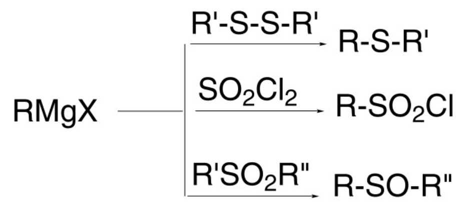


Schéma 8.238

8.2.10f – Transmétallations

Les transmétallations dans les composés organométalliques consistent à remplacer le métal de ces composés par un autre. Cette transmétallation peut faire intervenir un métal plus réactif que celui du composé de départ ou un halogénure métallique. Une troisième possibilité existe, mais il en existe fort peu d'exemples, c'est la transmétallation entre deux composés organométalliques, l'un d'eux est donné dans le schéma 8.239.

$$(CH_2{=}CH)_4Sn + 4\ PhLi \longrightarrow 4\ CH_2{=}CHLi + Ph_4Sn$$

Schéma 8.239

On peut ordonner les caractères ioniques des liaisons C-Métal en fonction de la nature de quelques métaux : Na $>$ Li $>$ Mg $>$ Al $>$ Zn $>$ Cd $>$ Hg. Ainsi, les composés alkylsodium et alkylpotassium sont des sels. Tous les métaux sont moins électronégatifs que le carbone, (parfois, on dit électropositifs) et plus la différence d'électronégativité avec le carbone est élevée, plus le caractère ionique augmente et plus la réactivité du composé organométallique est élevée (RLi plus réactif que R_2Hg). Ce rappel est nécessaire pour comprendre la transmétallation par un métal qui peut s'exprimer par l'équilibre suivant (schéma 8.240) :

$$RM + M' \rightleftharpoons RM' + M$$

$$R_2Hg + Li \rightleftharpoons 2\ RLi + Hg$$

Schéma 8.240

Pour orienter l'équilibre vers la droite le métal M' doit avoir un caractère électronégatif plus faible que M. Ainsi, le plus souvent R_2Hg est l'organométallique utilisé pour ces réactions (préparé par action d'organomagnésien sur le chlorure mercurique $HgCl_2$), et le métal peut être Na, Li, K , Be, Mg, Al, Ga, Zn, Cd, Te, Sn, entre autres.

Dans la transmétallation par un sel métallique, le métal du sel doit avoir une électronégativité plus élevée que celle du métal du composé organométallique de départ.

$$RM + M'X \rightleftharpoons RM' + MX$$

$$2RMgX + HgCl_2 \longrightarrow R_2Hg + 2\,MgXCl$$

$$4\,RMgX + 2\,PbCl_2 \longrightarrow R_4Pb + Pb + 2MgX_2 + 2\,Mg\,Cl_2$$

$$4RLi + 2\,PbCl_2 \longrightarrow R_4Pb + Pb + 4\,LiCl$$

$$4\,RMgX + SnCl_4 \longrightarrow R_4Sn + 4\,MgXCl$$

$$4CH_2{=}CHMgBr + SnCl_4 \longrightarrow (CH_2{=}CH)_4Sn + 4\,MgClBr$$

Schéma 8.241

Le plus souvent RM est un organomagnésien ou un organolithien, et le sel un halogénure de Be, Zn, Cd, Hg, Al, Sn, Pb, Co, Pt, ou de Au. Dans certains cas, deux équivalents ou plus de l'organométallique sont mis en réaction avec un équivalent de sel. Parfois, la réaction peut conduire à la formation de métal(0) à côté du composé organométallique. Par exemple, l'action d'un alkyllithium sur le chlorure de plomb(II) conduit à R_4Pb(IV) à côté de Pb(0). D'autres exemples sont donnés dans le schéma 8.241.

Avec quelques métalloïdes comme l'arsenic, l'antimoine et le bismuth, ces réactions de transmétallations sont possibles (schéma 8.242). On peut y ajouter celles avec le bore, comme dans la préparation des organoboranes du schéma 8.236.

$$3\,RMgX + As\,Br_3 \longrightarrow R_3As + 3\,MgBrX$$

$$3\,RMgI + SbCl_3 \longrightarrow R_3Sb + 3\,ClMgI$$

$$3\,RMgX + BiCl_3 \longrightarrow R_3Bi + 3\,MgClX$$

Schéma 8.242

8.3 Substitutions nucléophiles aromatiques

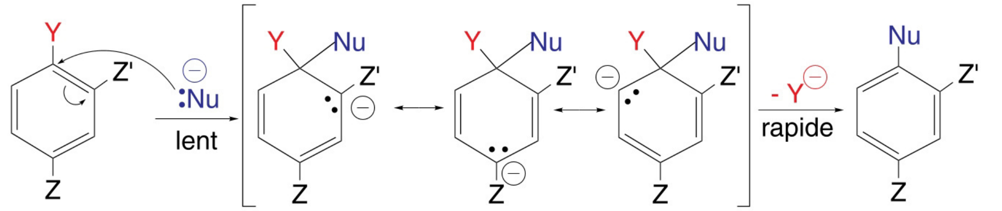
Les mécanismes présentés pour les substitutions nucléophiles aliphatiques sont le plus souvent impossibles lorsque le carbone concerné appartient à un cycle aromatique non substitué. Ces réactions nécessitent, dans la plupart des cas, que le cycle aromatique soit substitué par des groupes électroattracteurs -*I* ou -*M*, surtout s'ils sont en positions *ortho* ou *para* par rapport au groupe partant, ou que les réactifs nucléophiles utilisés soient suffisamment puissants. On distingue quatre mécanismes principaux qui sont S_NAr, S_N1, $S_{RN}1$, et *via* un benzyne, décrits ci-après.

8.3.1 – Mécanisme S_NAr

Ce mécanisme de substitution nucléophile aromatique (schéma 8.243) est le plus fréquent. Il s'effectue en deux étapes et n'a lieu, le plus souvent, qu'avec des cycles aromatiques activés par des substituants électroattracteurs qui diminuent la densité électronique des carbones du cycle.

La première étape consiste en l'addition du nucléophile sur le carbone du cycle qui est lié au groupe partant **Y**. Le carbanion qui en résulte est mésomère et dans certains cas peut être isolé sous forme de sel (**sel de *Meisenheimer-Jackson***). Sa formation est lente. La seconde étape est le retrait rapide du groupe partant **Y**⁻ qui conduit au produit de substitution.

Dans ce mécanisme, la nature du groupe partant n'a qu'un effet assez faible sur la vitesse globale de la réaction. Toutefois, plus il est électronégatif, plus l'attaque du nucléophile est rapide. La cinétique de ce type de réaction est d'ordre 2, avec ordre 1 pour le substrat et pour le nucléophile.



(Z et Z' représentent dans la plupart des cas, des groupes électro attracteurs, toutefois, selon la nature de Y, ils peuvent être parfois des hydrogènes)

Schéma 8.243

Quelques exemples de ce type de réaction sont présentés dans le schéma 8.244 :

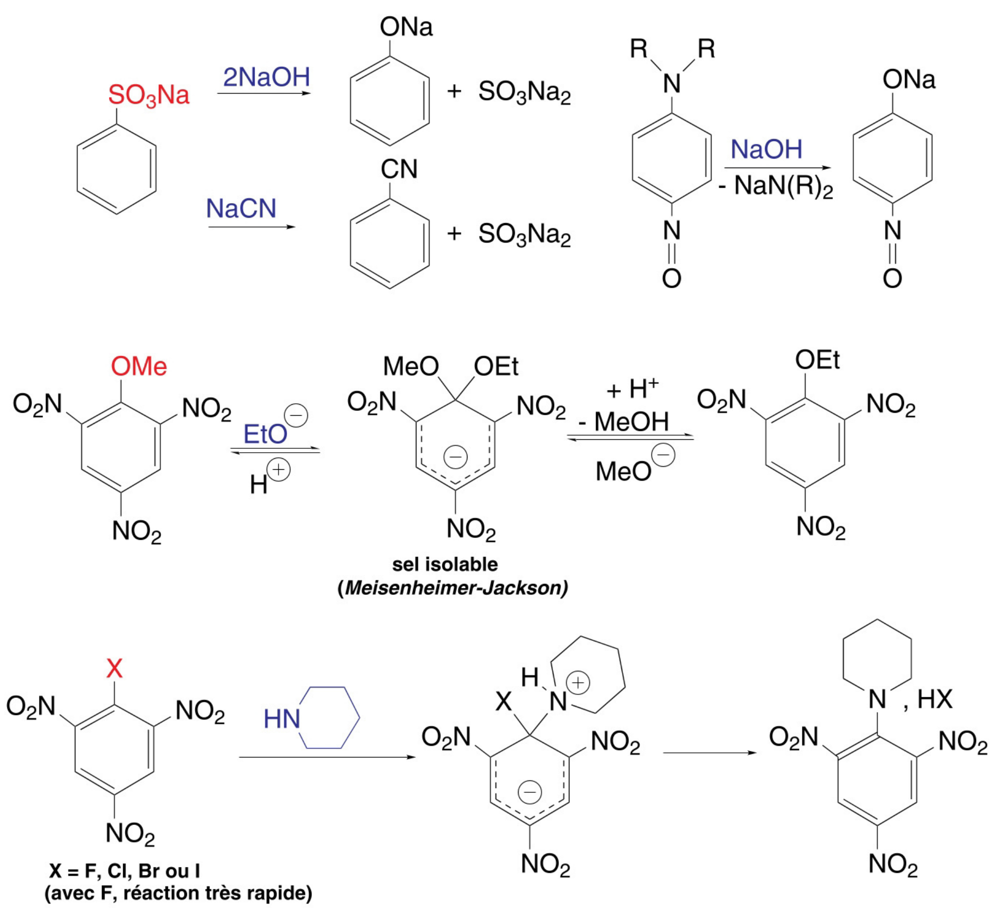


Schéma 8.244

Des réactions équivalentes peuvent être effectuées avec des dérivés pyridiniques (schéma 8.245). Dans ce cas, le caractère électroattracteurs -*M* de la liaison C=N du cycle favorise la réaction (en *ortho* ou *para*).

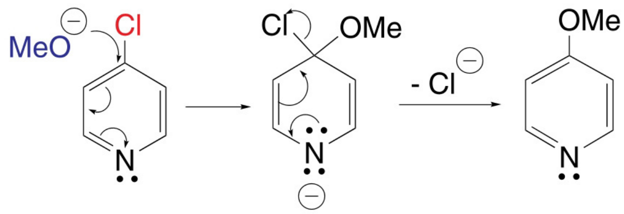


Schéma 8.245

8.3.2 – Mécanisme S_N1 aromatique

Ce mécanisme est spécifique des sels de benzodiazonium et de ses dérivés et exceptionnellement des triflates d'aryles encombrés en positions *ortho* par des groupes volumineux comme le groupe *t*-butyle. Il s'effectue en deux étapes. La première, lente et équilibrée, est la formation d'un carbocation aryle (ou **ion arènium**), très réactif, à côté d'une molécule d'azote. La seconde, très rapide, est l'attaque du nucléophile sur le carbocation aryle (schéma 8.246). La réaction est du premier ordre.

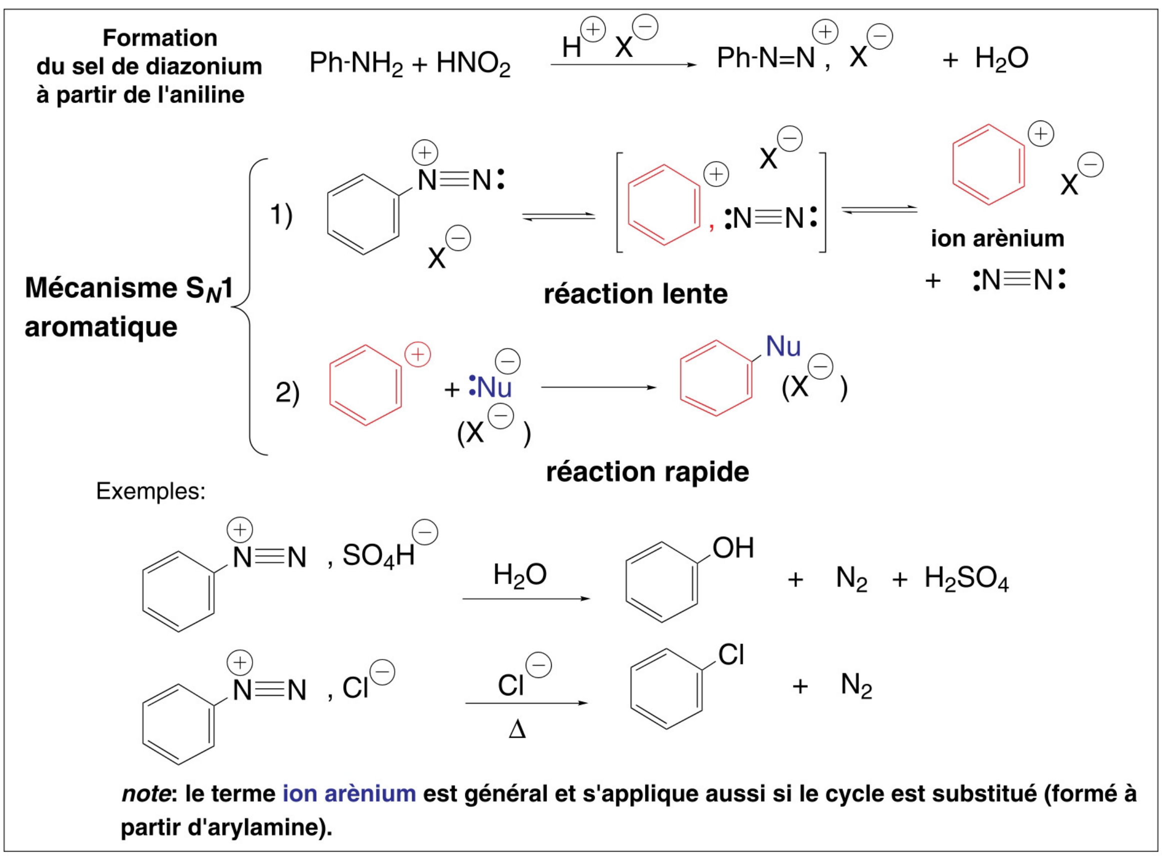


Schéma 8.246

La présence en position *para* de groupes à effet $+M$ comme OMe rend la réaction plus difficile en raison de la stabilisation par effet mésomère de l'ion diazonium correspondant (schéma 8.247). Un groupe $+I$ comme méthyle a un effet identique, mais par hyperconjugaison. En position *méta* la réaction est accélérée par ces mêmes groupes (pas de résonance ou d'hyperconjugaison).

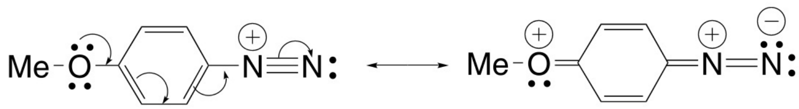


Schéma 8.247

La présence d'un groupe COOH (effet -*M*) en position *para* ne favorise pas cette réaction, contrairement à ce qui pourrait être attendu. Une stabilisation de l'ion diazonium correspondant est sans doute possible, comme l'affirment certains auteurs.

8.3.3 – Mécanisme $S_{RN}1$

Ce mécanisme radicalaire en chaîne, particulièrement étudié sur des iodures aromatiques, débute par la formation d'un **radical-anion**, un électron étant fourni par un composé donneur d'électrons (par exemple, le potassium en présence d'ammoniac liquide). Ce radical-anion se décompose en radical aryle et ion iodure (schéma 8.248).

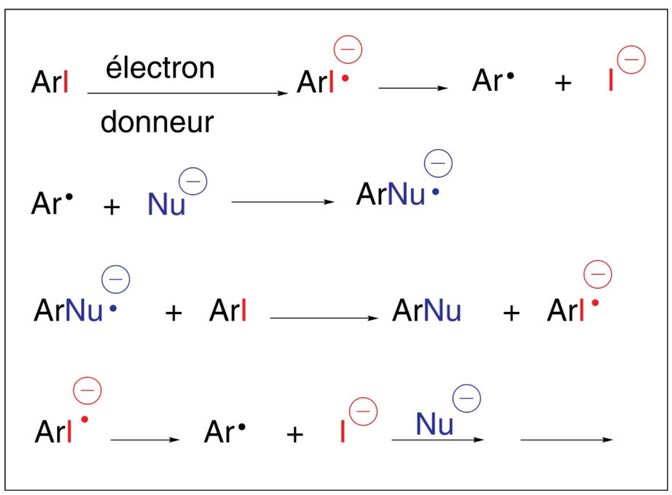


Schéma 8.248

Le radical aryle, en présence d'un nucléophile (par exemple, l'ion amidure), produit un nouveau radical-anion aminoaryle. Ce dernier réagit alors avec une nouvelle molécule d'iodure d'aryle pour conduire au résultat de la substitution, une amine aromatique, lorsque le nucléophile est l'ion amidure, à côté d'un nouvel ion-radical iodoaryle qui peut reproduire la même réaction en chaîne jusqu'à disparition des réactifs. Ces réactions sont initiées, soit par irradiation UV (photochimie), soit par chauffage, soit, enfin, par des techniques électrochimiques.

Deux exemples de ce type de réaction sont, d'une part, la formation de diarylsulfures Ar_2S par action de ArS^- dans l'ammoniac liquide sous irradiation UV, et d'autre

part, la préparation d'amines aromatiques à partir de diéthylphosphates d'aryles par action d'amidure de potassium, ou de potassium dans l'ammoniac liquide (schéma 8.249).

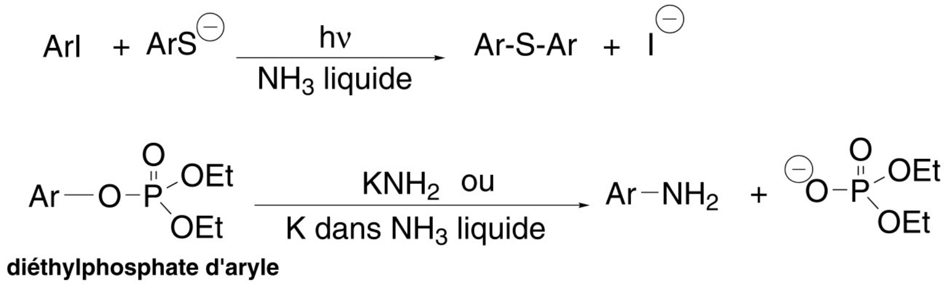


Schéma 8.249

Ce mécanisme accompagne parfois le mécanisme « benzynique » présenté dans le paragraphe suivant.

8.3.4 – Mécanisme de substitution nucléophile aromatique *via* le benzyne ou ses dérivés, les arynes

Lorsque des groupes substituants électroaccepteurs sont présents pour permettre la substitution d'un groupe halogéno sur un cycle aromatique, le mécanisme classique est S_NAr. Par contre, s'il n'existe aucun groupe d'activation sur l'halogénure aromatique, la substitution du groupe halogéno par un réactif nucléophile devient très difficile et nécessite des bases fortes et des conditions expérimentales vigoureuses (hautes pressions, hautes températures). Le mécanisme de la substitution est alors très différent de S_NAr car il s'effectue *via* un **benzyne** ou ses dérivés, les **arynes**. Ce mécanisme suppose qu'il n'existe pas deux substituants en positions *ortho* par rapport au groupe halogéno. Dans ce mécanisme, l'ordre décroissant de réactivité du groupe halogéno est : Br $>$ I $>$ Cl $>$ F.

Le benzyne ou 1,2-déhydrobenzène est un benzène dont une double liaison est remplacée par une triple liaison. Les études physicochimiques montrent que cette triple liaison n'a pas les caractéristiques des triples liaisons des alcynes. En effet il existe une délocalisation électronique qui fournit une forme limite correspondant à un triène cumulé (schéma 8.250), forme la plus contributive. Cette liaison « triple » du benzyne est une liaison plus faible qu'une double liaison dans le benzène car les recouvrements des orbitales « p » dans le plan du cycle sont rendus difficiles. Toutefois, les deux électrons π supplémentaires par rapport au benzène n'affectent pas le caractère aromatique car ils n'interviennent pas dans la délocalisation.

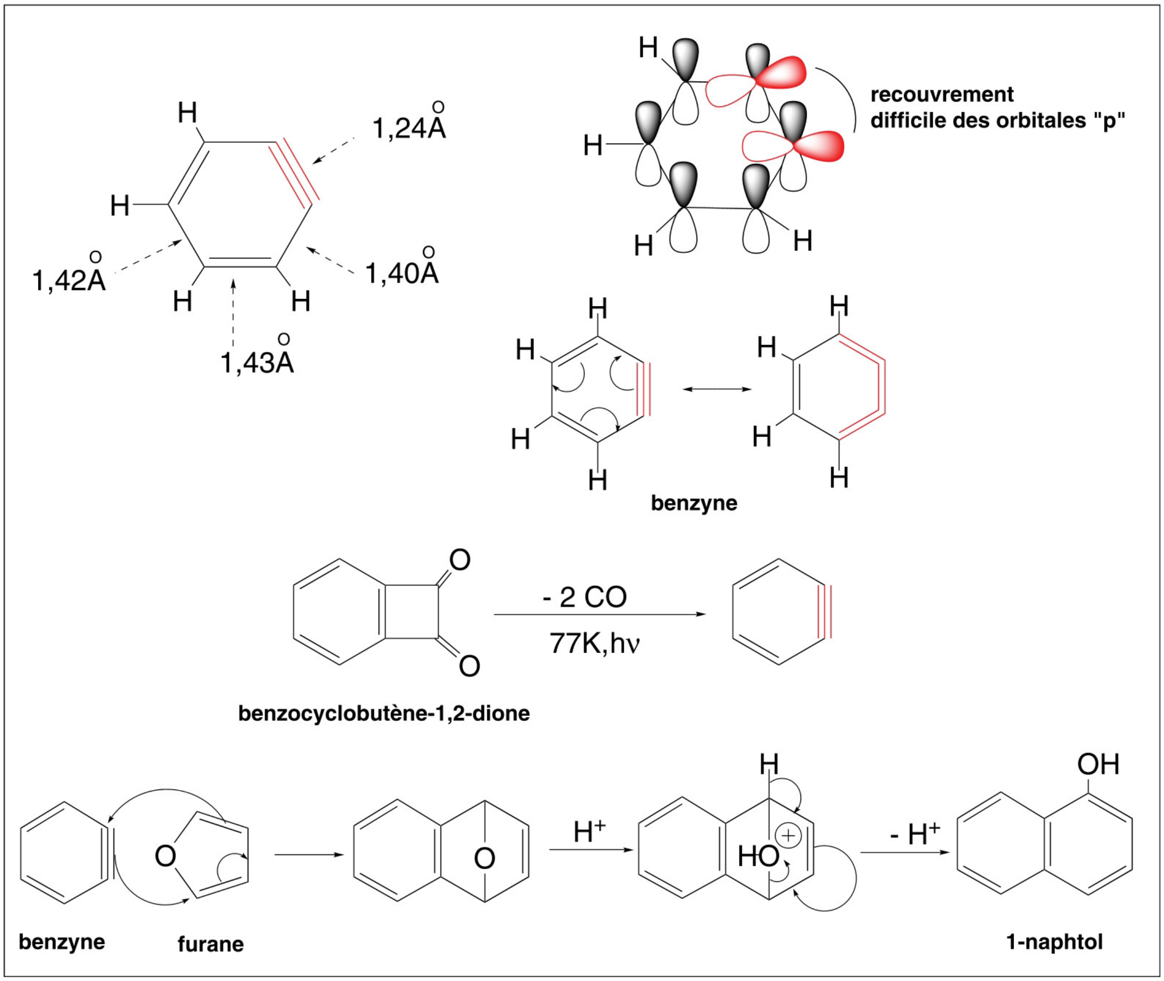


Schéma 8.250

Le benzyne est très réactif (il a pu être piégé par des réactions de type *Diels-Alder* (§ 9.10), comme dans l'exemple présenté avec le furane et il a pu être observé lors de la photolyse de la benzocyclobutènedione à 77 K (– 196 °C) dans de l'argon congelé dont le point de fusion est de 84 K, et suite à l'élimination de deux molécules d'oxyde de carbone. Il a pu être isolé à 8 K.

Les arynes sont très réactifs envers les réactifs nucléophiles (et aussi dans certains cas avec des réactifs électrophiles). Ils peuvent aussi se dimériser en biphénylène (schéma 8.251), s'il n'existe pas dans le milieu un réactif avec lequel il pourrait réagir.

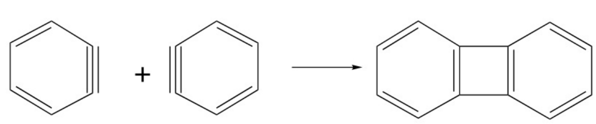


Schéma 8.251

Lorsque le 1-^{14}C-chorobenzène est traité par l'amidure de potassium, dans l'ammoniac liquide, deux anilines sont produites : 1-^{14}C-aniline et 2-^{14}C-aniline (schéma 8.252). Pour expliquer un tel résultat, un mécanisme a été proposé : il débute par une élimina-

tion de HCl produisant un benzyne, suivie d'une addition du nucléophile sur la triple liaison du benzyne ce qui peut se réaliser de deux manières différentes **A** ou **B** et explique le résultat obtenu avec le 1-^{14}C-chlorobenzène.

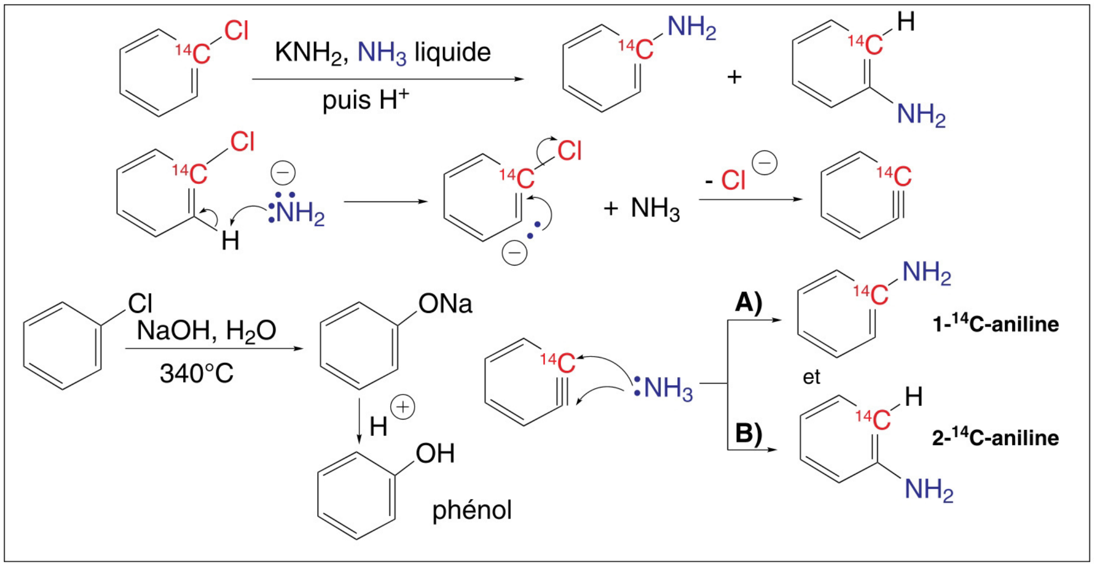


Schéma 8.252

Le chlorobenzène chauffé à 340 °C en présence de soude conduit au phénol après acidification du phénate.

La position relative d'un substituant par rapport au groupe partant (halogéno) sur le cycle et l'effet électronique qu'il exerce oriente la formation de la triple liaison du benzyne et l'addition du nucléophile.

S'il existe un substituant en position *ortho* par rapport au groupe halogéno, la substitution peut conduire parfois à un dérivé substitué en *méta*. Ce résultat s'explique par l'effet électronique du substituant dans l'aryne intermédiaire correspondant qui oriente l'addition du nucléophile (ce cas particulier de substitution qui ne s'effectue pas sur le carbone du groupe substitué mais sur un autre du cycle s'appelle ***ciné substitution***). L'***o***-bromoanisole est transformé en ***m***-aminoanisole (schéma 8.253).

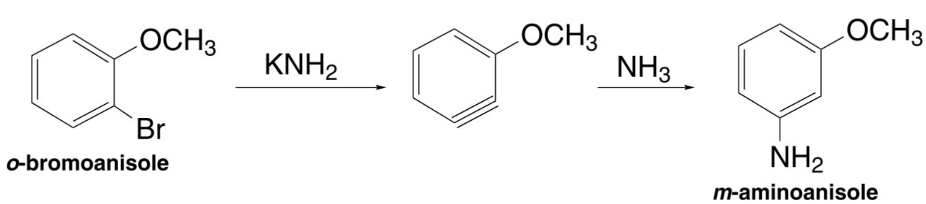


Schéma 8.253

La présence d'un groupe substituant en position *méta* par rapport au groupe halogéno permet de former deux benzynes. Celui qui est prépondérant, voire unique, est celui qui correspond au retrait de l'hydrogène le plus acide, sa position est fonction de la nature électronique de ce substituant. Un substituant électroattracteur favorise le retrait du proton en position *ortho* par rapport à ce substituant et inversement pour un substituant électrodonneur (retrait de H en position *para*).

Lorsque deux substituants en positions *ortho* par rapport au groupe halogéno sont présents, la réaction ne peut plus avoir lieu.

Sur le benzyne, deux possibilités d'addition de NH_3 sont possibles: celle qui conduit à la formation d'un carbanion intermédiaire le plus stable sera privilégiée, c'est-à-dire, celui dont la charge est la plus proche d'un substituant électroattracteur, ou la plus éloignée d'un substituant électrodonneur (schéma 8.254).

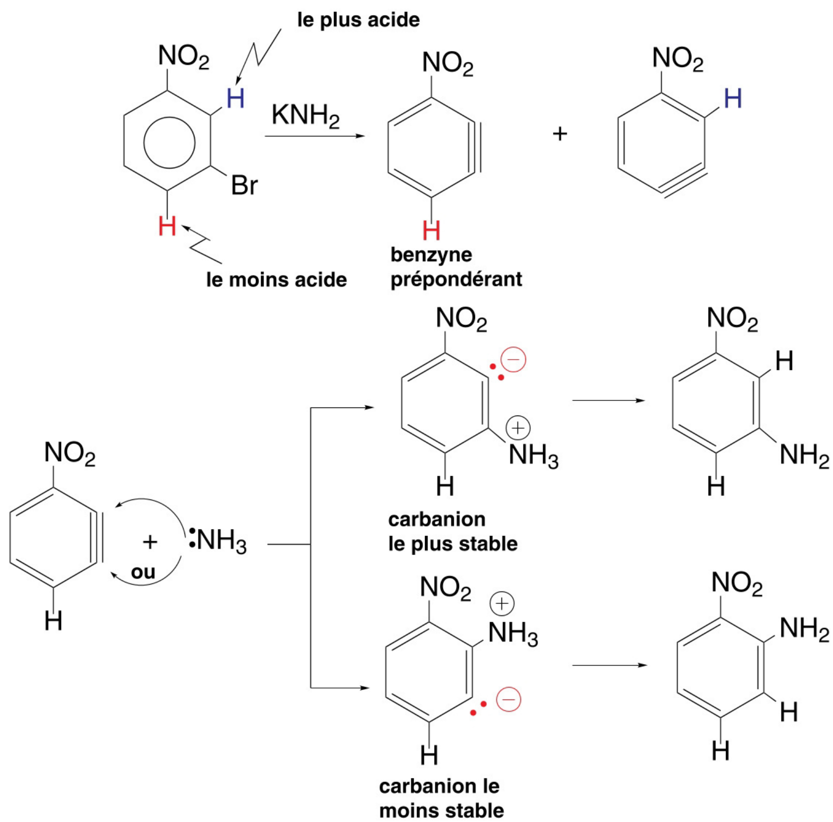


Schéma 8.254

Lorsqu'un substituant est en position *para* par rapport au groupe halogéno, deux composés sont formés. C'est le cas du *p*-bromotoluène qui fournit, par cette réaction, à la fois, les *p*- et *m*-aminotoluènes (schéma 8.255).

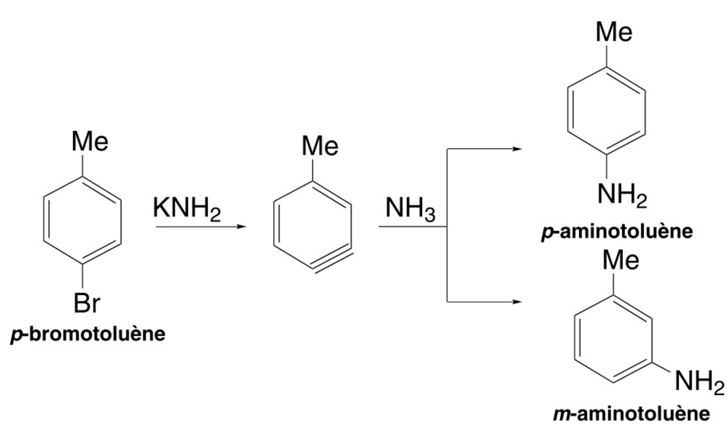


Schéma 8.255

8.4 Substitutions électrophiles aromatiques

8.4.1 – Mécanisme S_eAr

Les réactions de substitution électrophiles représentent **la majorité des réactions effectuées sur les composés aromatiques benzèniques, polycycliques ou hétérocycliques**. Il existe un mécanisme général avec des variantes selon le réactif utilisé, indiqué S_EAr, et un mécanisme d'exception indiqué S_E1.

Lorsque la réaction a lieu sur le benzène et que le réactif électrophile est un ion positif le mécanisme de la substitution est donné dans le schéma 8.256.

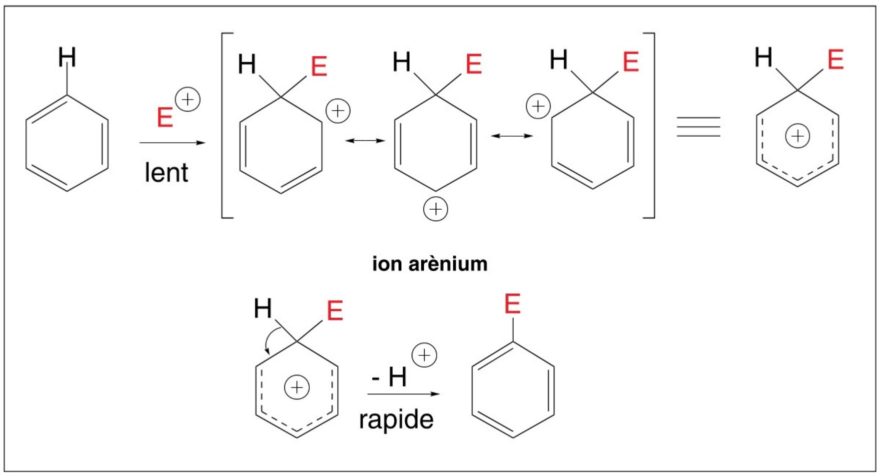


Schéma 8.256

L'électrophile $\mathbf{E}^+$ attaque le cycle aromatique ce qui nécessite beaucoup d'énergie dans la mesure où **le caractère aromatique du système** disparaît pour laisser place à un carbocation, appelé **ion arènium** ou **entité intermédiaire de *Wheland***. C'est donc une réaction lente et qui fait intervenir **un réactif électrophile fort**. Cela nécessite l'utilisation d'un doublet d'électrons du sextet aromatique pour créer la liaison avec **E**. L'ion arènium est mésomère et résonne entre trois formules limites. Il est très réactif. Le retour au caractère aromatique peut correspondre, soit à la perte de $\mathbf{E}^+$ (réaction équilibrée), soit au départ d'un proton, groupe partant. Cette seconde possibilité est la plus fréquente et conduit **très rapidement** à un benzène substitué par le groupe **E**. C'est donc la première étape du mécanisme qui impose la vitesse à l'ensemble de la substitution qui est d'ordre 2.

$$\mathbf{vitesse = k[Ar\text{-}H][E]}$$

Lorsque le benzène est déjà substitué par un groupe **Z**, celui-ci peut activer la substitution s'il est électrodonneur, ou au contraire, la rendre difficile s'il est électroattracteur. Dans ce dernier cas, l'orientation de l'attaque de $\mathbf{E}^+$ devient alors plus complexe et bien souvent plusieurs isomères sont obtenus avec prépondérance de l'un d'eux.

Cette réaction est sous contrôle cinétique. Ce n'est donc pas la stabilité thermodynamique de l'un des isomères qui oriente la réaction mais plutôt l'énergie d'activa-

tion nécessaire pour former les produits finaux. A la plus faible énergie d'activation correspond l'isomère prépondérant. La stabilité de l'ion arénium intermédiaire, qui est liée à la structure et au nombre de ses formes limites, est en rapport avec l'énergie d'activation nécessaire pour atteindre l'état de transition. Plus cet ion est stable, moins l'énergie d'activation est importante, et plus cet ion fournira l'isomère prépondérant.

Trois types de groupes liés au benzène peuvent être envisagés.

→ Le premier groupe de substituants Z a un caractère électrodonneur +*M* et un effet inducteur -*I*. L'effet mésomère oriente la substitution. Il s'agit, selon un ordre d'effet décroissant, de NR_2, NHR, NH_2, OH, OR, NHCOR, OCOR, SR et les halogènes. On peut représenter les trois ions arénium et leurs formes limites selon le schéma 8.257 : les ions arénium (*ortho*) et (*para*) sont mieux stabilisés que leur isomère (*méta*) en raison du nombre supérieur de leurs formes limites. En effet, ces groupes **Z** qui facilitent les substitutions électrophiles au point qu'il faut parfois diminuer la réactivité de l'électrophile pour éviter des réactions secondaires (par exemple, la substitution par le brome du phénol) **orientent généralement les substitutions sur le cycle en positions *ortho* et *para*.**

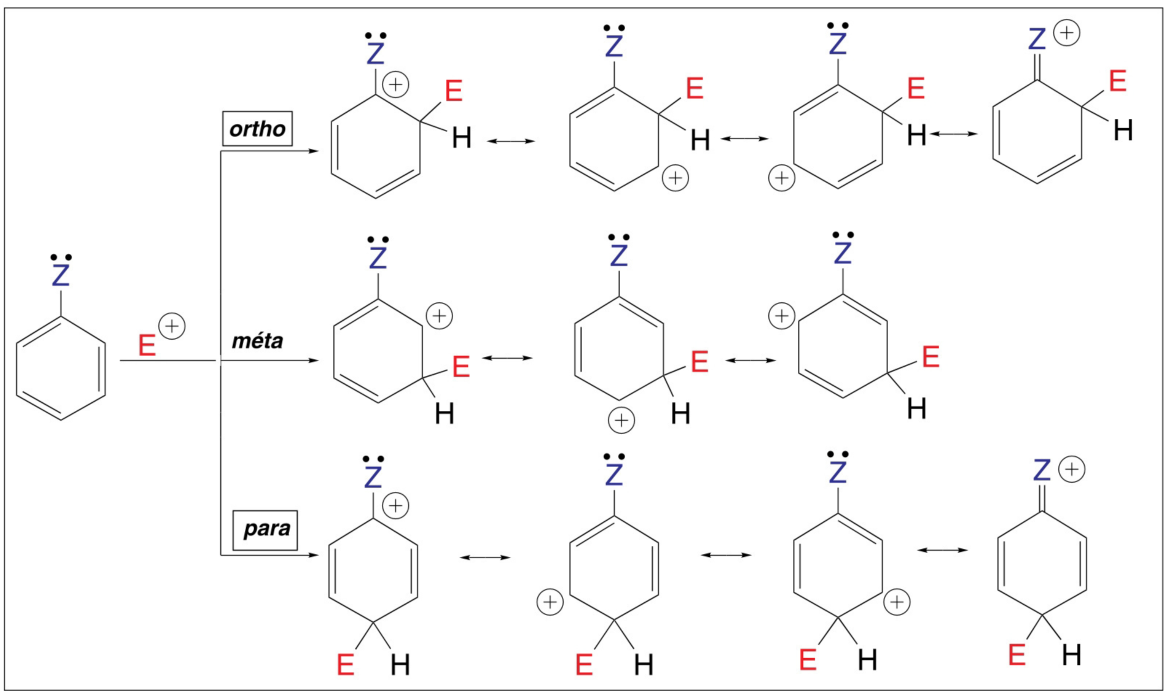


Schéma 8.257

Pour les amines libres, ce résultat n'est exact qu'en milieu faiblement acide.

Dans le cas de la nitration, il se forme d'abord Ar-NH-NO_2 qui se réarrange pour donner le produit de substitution du cycle. Dans le cas contraire, **en présence d'acide fort**, l'amine est entièrement sous forme de sel et la substitution se fait alors plutôt en position *méta* comme pour le second groupe de substituants. L'oxydation de ces amines par l'acide nitrique nécessite le plus souvent de protéger l'amine en la transformant en acétamide, Ar-NH-CO-Me, par acétylation, avant la nitration. Ce procédé a aussi un effet désactivant du groupe NH_2 : 90 % de *p*-nitroacétanilide est obtenu à côté de 2 % de l'isomère *méta*. La déprotection du groupe amino s'effectue par hydrolyse acide.

→ **Le second groupe de substitants Z possède un caractère -*I* et (ou) -*M*.** Il s'agit de NR_3^+, NO_2, CF_3, CN, SO_3H, CHO, COR, COOH, COOR, $CONH_2$, CCl_3 et rangés par ordre d'effet d'inactivation décroissant du système chimique vis-à-vis d'une substitution électrophile. **Ces groupes orientent la substitution en position *méta*** car parmi les trois ions arénium possibles, seul, l'ion arénium (*méta*) est relativement le moins déstabilisé par l'effet de Z (schéma 8.258).

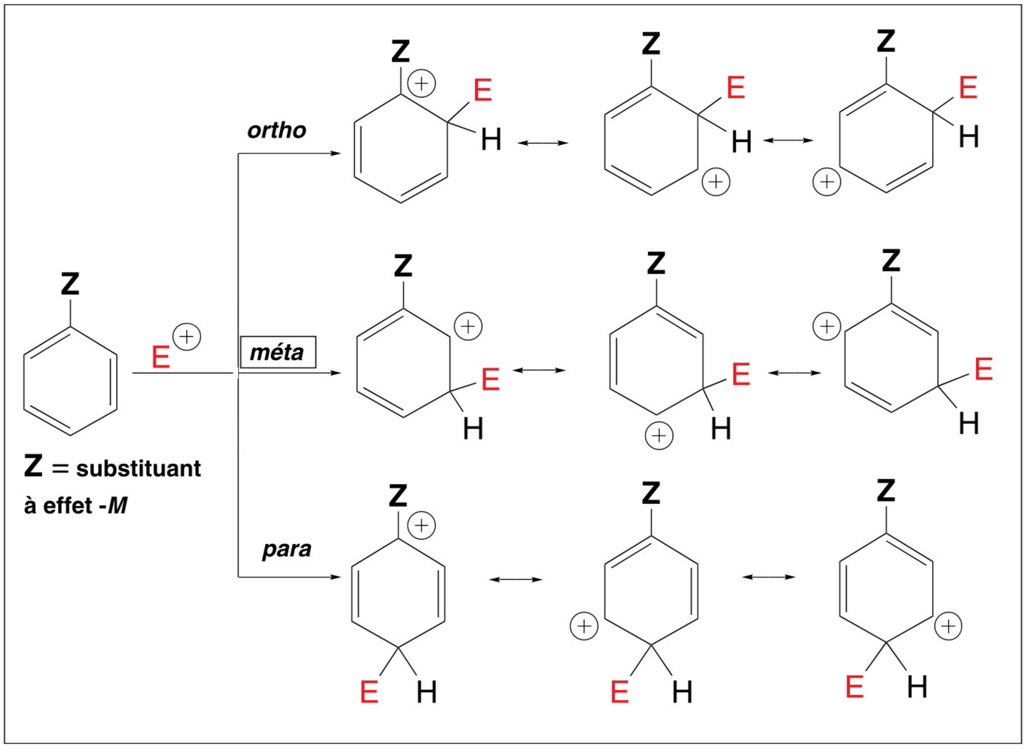


Schéma 8.258

Les groupes NH_2Me^+, $NHMe_2^+$ et NMe_3^+, bien qu'à effet -*I* , orientent presque autant en positions *méta* et *para* avec une augmentation de l'orientation *méta* en rapport avec le nombre de groupes méthyles liés à l'azote. Par contre, NH_3^+ oriente de manière apparemment anormale en position *para.*

→ **Le troisième groupe de substituants Z est constitué de groupes alkyles, aryles et de COO$^-$.** Tous ces groupes activent le cycle et **orientent la substitution électrophile en positions *ortho* et *para*.**

Les ions arénium dérivés de cycles substitués par des groupes alkyles ayant des hydrogènes portés par le carbone lié au cycle donnent lieu à un phénomène d'hyperconjugaison (schéma 8.259). Par ailleurs, les ions arénium (*ortho* et *para*) sont plus stables que l'isomère (*méta*) dans la mesure où le carbocation est tertiaire pour les deux premiers cas, et secondaire pour le troisième cas.

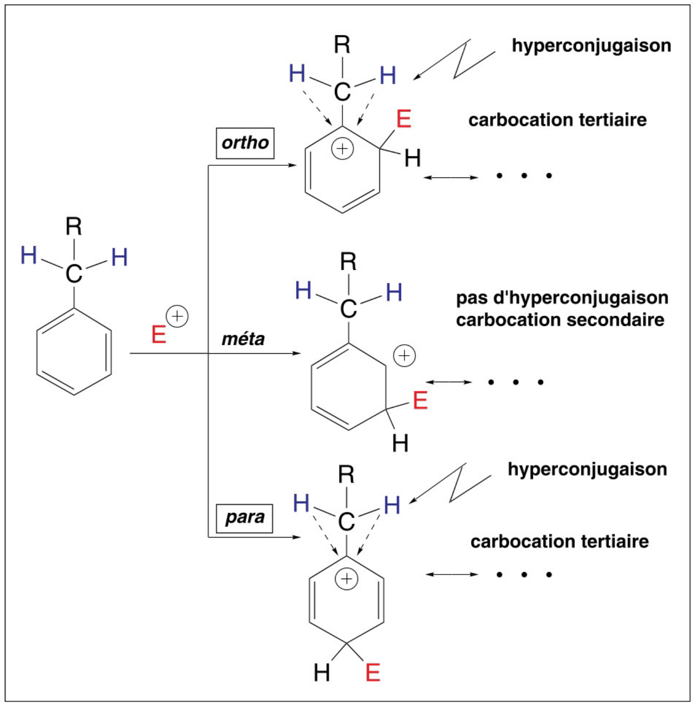


Schéma 8.259

Les ions arénium dérivés de cycles substitués par un groupe aryle entrent en résonance avec ce groupe rendant ceux substitués en positions *ortho* et *para* plus stables (schéma 8.260).

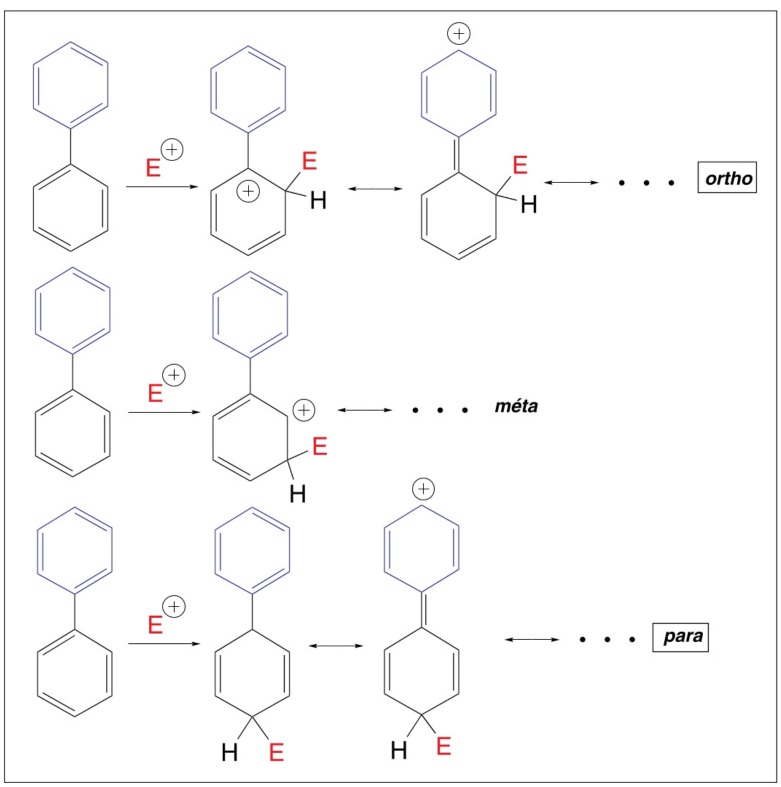


Schéma 8.260

Le groupe COO^- ne donne pas lieu à une résonance avec le cycle, bien qu'il ait lui-même un caractère mésomère. Ce groupe, comme tous les groupes mésomères chargés négativement, est électrodonneur ce qui explique l'orientation *ortho* et *para*.

Pour certaines réactions comme la nitration, l'attaque de l'électrophile peut être orientée vers le carbone substitué par **Z**, il s'agit alors d'une **attaque en position « *ipso* »**. L'ion arénium qui en résulte peut perdre $\mathbf{Z}^+$ avec formation de nitrobenzène dans le cas d'une nitration, ou bien subir une migration 1,2 du groupe **E** suivie de l'élimination d'un proton ce qui conduit à un dérivé disubstitué *ortho* (équivalent d'une attaque directe en position *ortho*), ou bien encore le groupe **Z** peut effectuer la migration 1,2 et conduire de nouveau, après élimination d'un proton, à un dérivé *ortho* disubstitué. Enfin, si un nucléophile est présent, l'ion arénium réagit en position *para* pour former un composé trisubstitué dérivé de cyclohexadiène (schéma 8.261).

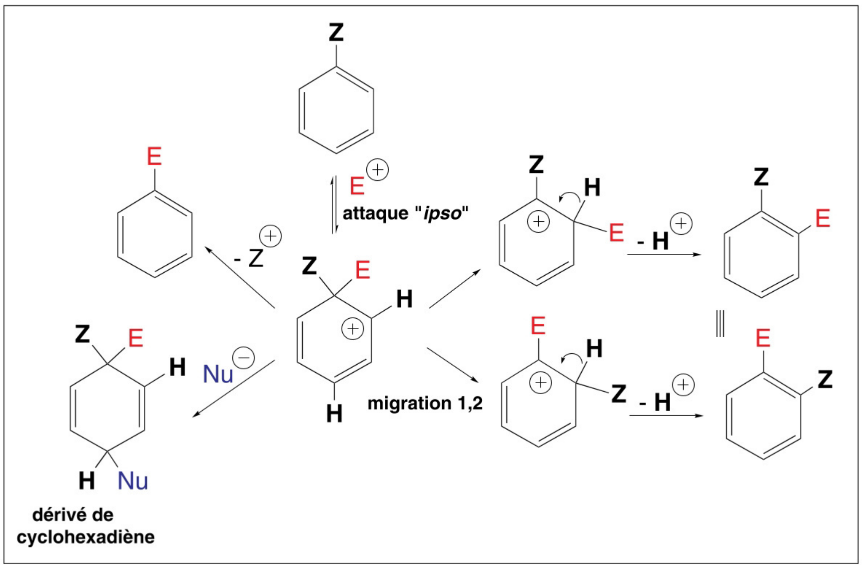


Schéma 8.261

Il est possible que certaines des substitutions *ortho* indiquées dans les cas classiques soient en fait des attaques « *ipso* » avec migrations 1,2.

Les substitutions électrophiles sur les hydrocarbures polycycliques aromatiques comme le naphtalène, l'anthracène ou le phénanthrène se font relativement plus facilement que sur le benzène. Pour des raisons similaires à celles qui ont été données pour le benzène, l'attaque en position α du naphtalène est privilégiée par rapport à l'attaque en position β en raison du plus grand nombre de formes limites entre lesquelles résonne l'ion arénium correspondant (schéma 8.262).

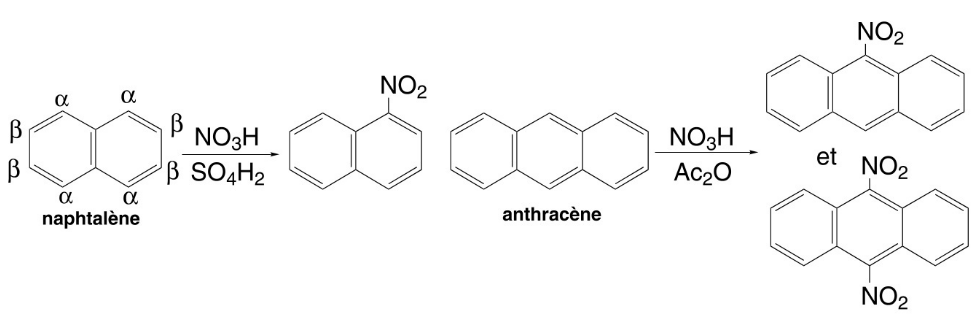


Schéma 8.262

La présence d'un hétéroélément dans les hétérocycles comme la pyridine, le pyrrole ou le thiophène oriente l'attaque des réactifs électrophiles. Pour le pyrrole et le thiophène, la position 2 ou α est la plus souvent attaquée en raison de sa plus forte densité électronique qui résulte de l'effet de l'hétéroélément.

Dans le cas de la pyridine, le groupe C=N cyclique a un effet -*M* et, de plus, l'azote est protoné par les acides ce qui diminue la densité électronique des carbones en position α et rend les substitutions électrophiles difficiles.

Des exemples sont donnés dans le cas de la nitration (schéma 8 265).

8.4.1a – Nitration

Dans les réactions de nitration, l'ion nitronium NO_2^+ est le réactif électrophile. Il peut résulter de l'action de l'acide sulfurique concentré sur l'acide nitrique (ayant, dans ce cas, le rôle d'une base) (réactions **A**) ou de l'action de l'acide nitrique sur lui-même (réactions **B**) indiquées dans le schéma 8.263, mais avec une très faible production d'ions nitronium NO_2^+, toutefois suffisante pour que la réaction ait lieu.

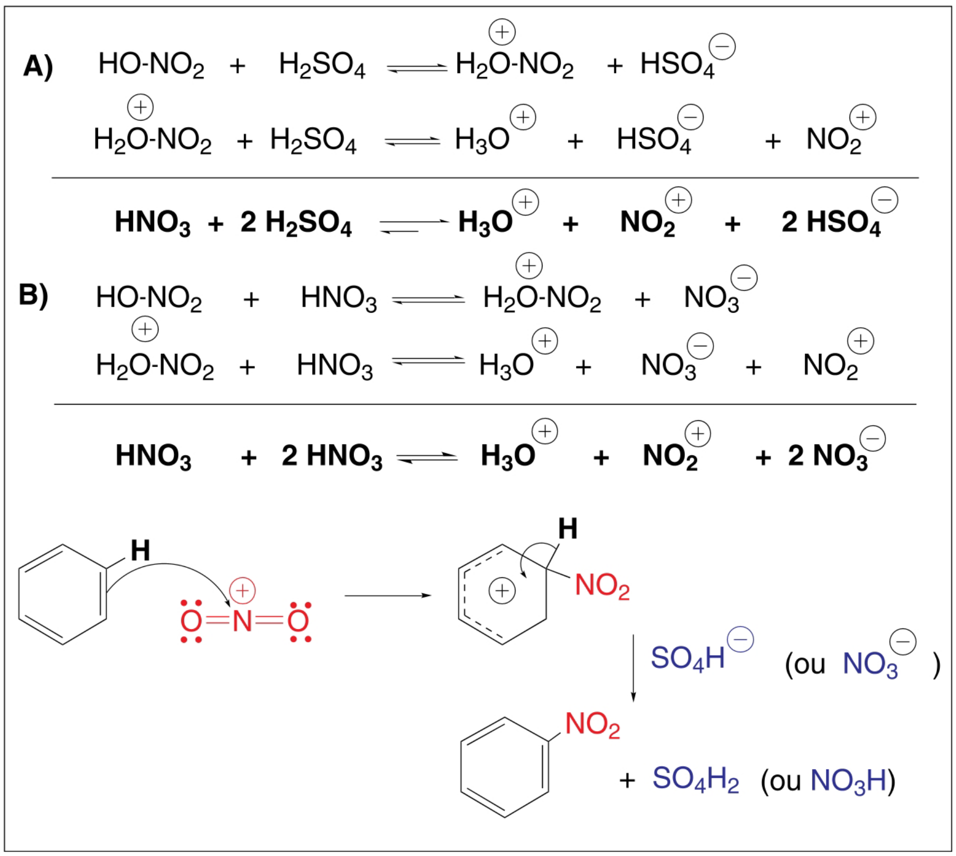


Schéma 8.263

Dans certains cas, on peut utiliser l'acide nitrique dans l'eau, l'anhydride acétique ou l'acide acétique, entre autres. La dissociation du pentoxyde d'azote N_2O_5 fournit aussi l'ion nitronium à côté de l'anion nitrate. D'autres sources d'ions nitronium sont utilisées comme les esters d'acide nitrique ou nitrates $RONO_2$ qui acceptent la présence d'acides de *Lewis*, ou les sels de nitronium (par exemple $NO_2^+,CF_3SO_3^-$ et NO_2^+,BF_4^-).

Il est intéressant de remarquer que **la facile nitration du phénol dans l'acide nitrique dilué** n'est pas le résultat d'une concentration anormale en ions nitronium mais est due dans ces conditions à la présence de l'ion nitrosonium NO^+. En effet l'acide nitrique réagit sur l'acide nitreux présent en faible quantité pour former des ions nitrosonium (moins actifs que les ions nitrosium, absents dans ces conditions), qui conduisent au *para*-nitrosophénol. Il est ensuite rapidement oxydé par l'acide nitrique du milieu en *para*-nitrophénol (schéma 8.264). Il est ensuite rapidement oxydé par l'acide nitrique en *para*-nitrophénol.

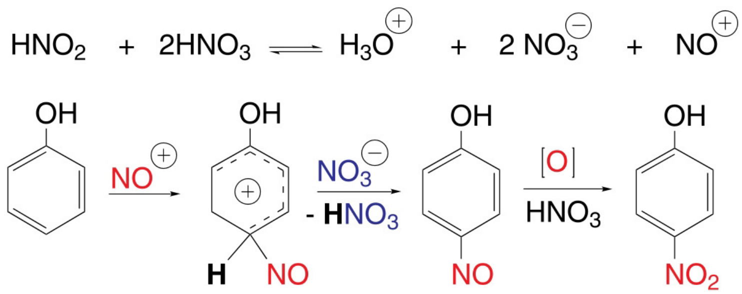


Schéma 8.264

Il est intéressant de remarquer ici que NO^+ est nettement moins actif que $NO_2{}^+$.

Pour les composés hétérocycliques, le thiophène est nitré dans les mêmes conditions que le benzène. La pyridine nécessite des conditions nettement plus vigoureuses. Le pyrrole est nitré très facilement (schéma 8.265).

Dans le cas du furane, la nitration par l'acétylnitrate en présence d'acide nitrique et d'anhydride acétique, n'est pas de type aromatique ; le furane se comporte comme un diène conjugué. Le premier produit formé est le 2-nitrofurane.

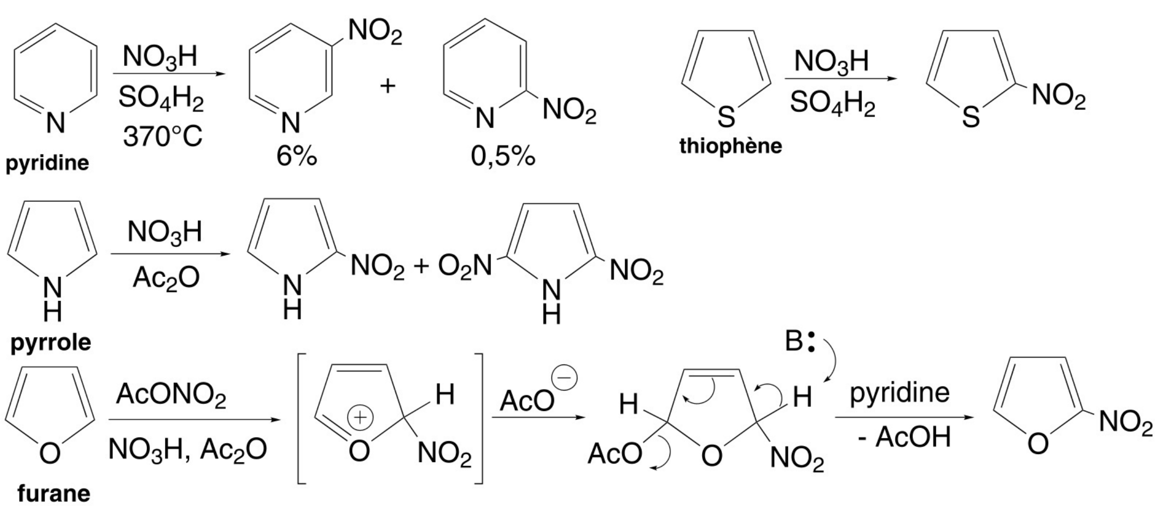


Schéma 8.265

8.4.1b – Sulfonation

La sulfonation de composés aromatiques conduit à des acides arylsulfoniques $ArSO_3H$. La réaction peut avoir lieu avec l'acide sulfurique, l'oléum (SO_4H_2 + SO_3 en excès), l'anhydride sulfurique, SO_3, l'acide chlorosulfurique, $ClSO_3H$. Dans tous les cas,

l'électrophile est SO_3 sauf pour $ClSO_3H$ mais il est vraisemblable que selon les conditions expérimentales de la réaction, d'autres électrophiles peuvent intervenir comme H_2SO_4 (solution concentrée à 80-85 %), et $H_2S_2O_7$ ou $H_2SO_4 + SO_3$ pour des concentrations supérieures à 85 %.

Les divers électrophiles sont issus des équilibres suivants, schéma 8.266 :

$$2\,H_2SO_4 \rightleftharpoons \mathbf{SO_3} + H_3O^{\oplus} + HSO_4^{\ominus}$$

$$SO_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_2SO_4(SO_3) \text{ ou } \mathbf{H_2S_2O_7}$$

$$3\,H_2SO_4 \rightleftharpoons \mathbf{SO_3H}^{\oplus} + H_3O^{\oplus} + 2\,HSO_4^{\ominus}$$

Schéma 8.266

L'anhydrique sulfurique est un bon électrophile car le soufre est soumis à l'action de trois atomes d'oxygène, élément très électronégatif. C'est l'électrophile le plus actif de ceux possibles dans cette réaction.

Le mécanisme principal proposé pour la sulfonation est le suivant, schéma 8.267 :

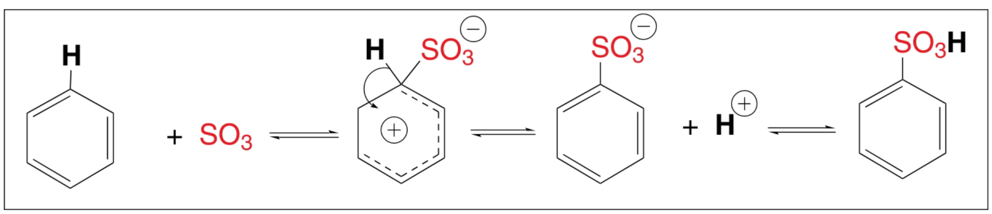


Schéma 8.267

La sulfonation a lieu avec des dérivés du benzène : arylamines et arylamides, phénols, acides arylcarboxyliques et sulfoniques, aryléthers, cétones aromatiques, dérivés aromatiques nitrés.

La sulfonation du benzène par l'acide sulfurique fournit aussi des traces de sulfone, C_6H_5-SO_2-C_6H_5, qui résultent de l'action d'une molécule d'acide sulfurique sur deux molécules de benzène.

L'utilisation de l'acide chlorosulfurique $ClSO_3H$ conduit à un chlorure de sulfonyle qui, s'il est mis en présence d'eau, est transformé en acide sulfonique (schéma 8.268).

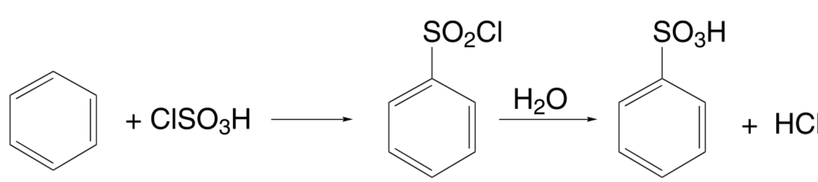


Schéma 8.268

La sulfonation est une réaction réversible.

L'action de la vapeur d'eau ou de l'acide chlorhydrique remplace SO_3H par H. Cette propriété des acides arylsufoniques est utilisée pour orienter certaines réactions sur le cycle par influence du groupe SO_3H (présent) à effet -*M*. Ce groupe est ensuite extrait.

Par exemple (schéma 8.269), dans la préparation de l'*ortho*chlorotoluène, le toluène est d'abord sulfoné par l'acide sulfurique, puis chloré en position *ortho* du groupe méthyle (orientation due principalement au groupe SO_3H) par le chlore en présence de fer. Le produit obtenu, soumis à l'action de l'acide chlorhydrique à 150 °C, permet la désulfonation qui conduit au produit attendu.

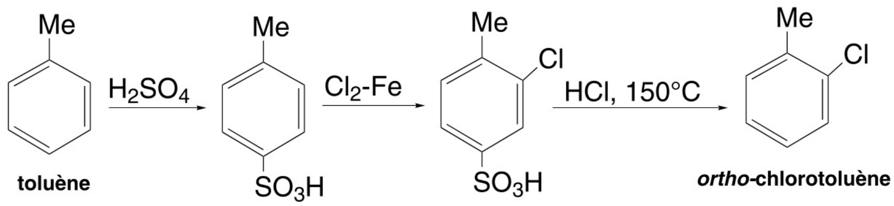


Schéma 8.269

La sulfonation des hétérocycles pyrrole et furane nécessite l'emploi de l'anhydride sulfurique dans la pyridine afin d'éviter des réactions de polymérisation qui résultent de l'emploi de H_2SO_4. Par contre le thiophène réagit à 30 °C avec l'acide sulfurique à 95 %. Cette dernière réaction est très utilisée pour **« déthiophéner » le benzène** extrait du goudron de houille qui contient des traces de cet hétérocycle. On traite ce benzène impur par l'acide sulfurique à 30 °C ce qui ne forme à cette température que l'acide 2-thiophènesulfonique, soluble dans l'eau (schéma 8.270). Le benzène ne réagit qu'à 80 °C. Par lavage à l'eau du benzène ainsi traité, cet acide sulfonique est extrait, ainsi que les restes d'acide sulfurique. Le benzène est ensuite distillé.

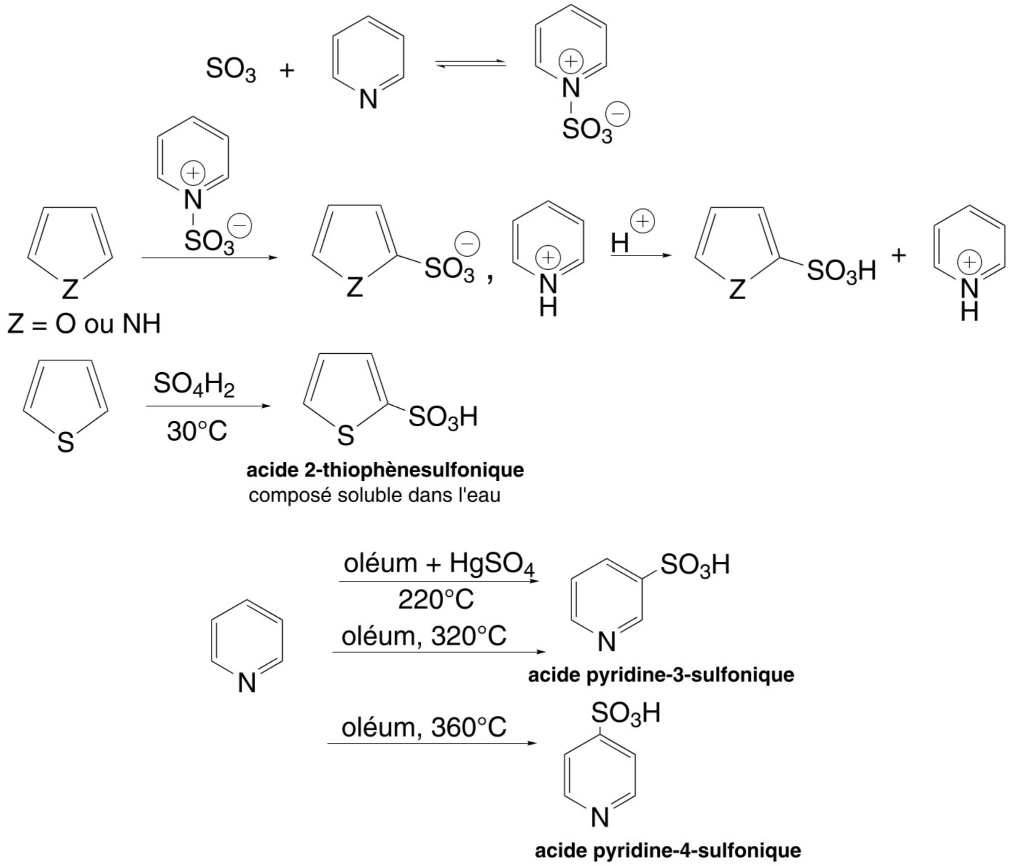


Schéma 8.270

La pyridine est difficilement sulfonée en position 3 par l'oléum à 320 °C, et en position 4 à 360 °C. La présence de sulfate mercureux, comme catalyseur, permet de diminuer la température à 220 °C (sulfonation en position 3).

8.4.1c – Halogénation

- *Le benzène*

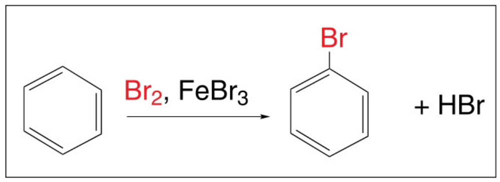


Schéma 8.271

L'halogénation du benzène par le brome ou le chlore s'effectue en présence d'un acide de *Lewis* qui permet d'augmenter le caractère électrophile des halogènes. Cet acide de *Lewis* est le chlorure ou le bromure ferrique (schéma 8.271). Parfois on ajoute seulement de la poudre de fer ce qui forme l'acide de *Lewis in situ*. On utilise aussi le chlorure d'aluminium (chloration) et l'acétate de thallium (III).

Le schéma 8.272 décrit l'activation du brome par le bromure ferrique et la réaction avec le benzène.

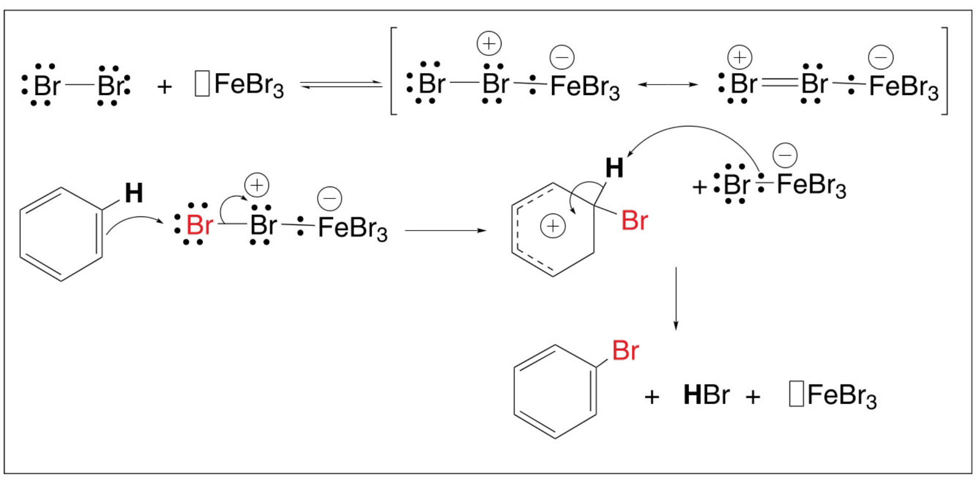


Schéma 8.272

La fluoration du benzène ne nécessite pas d'acide de *Lewis*: elle est explosive. Le fluorobenzène résulte de la **réaction de *Schiemann*** par chauffage de fluoroborate de phényldiazonium. C'est une réaction de substitution nucléophile aromatique (schéma 8.273).

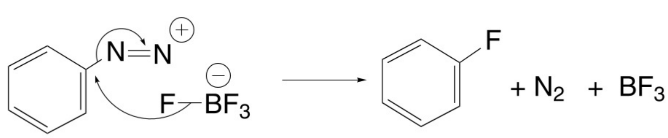


Schéma 8.273

Il est toutefois possible de fluorer le benzène ou certains de ses dérivés en utilisant divers agents fluorants tels que le fluorure de xénon, XeF_2, l'hypofluorite d'acétyle, CH_3COOF ($CH_3COONa + F_2$), mais avec des résultats très variables.

L'iodation du benzène est difficile et nécessite la présence d'un oxydant comme l'acide peroxyacétique, CH_3CO_3H, ou HIO_3, entre autres, qui permet la formation d'un intermédiaire, meilleur électrophile que l'iode, tel que CH_3COOI avec l'acide peroxyacétique ou I_3^+ avec HIO_3.

En présence d'un acide de *Lewis* comme AlX_3, les halobenzènes peuvent être déshalogénés. Les iodobenzènes réagissent le plus facilement. La réaction ne s'applique pas au fluorobenzène. Il est vraisemblable que le mécanisme est l'inverse de celui de la formation des halogénobenzènes.

- Les arylamines, les phénols, les polyalkylbenzènes, et le naphtalène

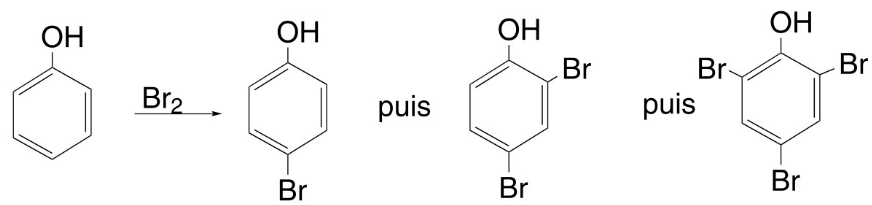


Schéma 8.274

La présence de groupes $+M$ substituant le cycle pour les arylamines et les phénols, ou de groupes alkyles à effet $+I$ pour les polyalkylbenzènes facilite la réaction d'halogénation, et la présence d'acide de *Lewis* n'est plus nécessaire pour la chloration et la bromation.

Ceci s'applique aussi au naphtalène qui possède des sites à forte densité électronique, les carbones α.

Le chlore est plus réactif que le brome. Une solution diluée de brome ou de chlore dans l'eau est suffisante pour halogéner les amines aromatiques ou les phénols à 25 °C. Cette réaction peut servir de test à la présence de ces composés aromatiques. La réaction est tellement facile qu'une double (*ortho* et *para*), voire une triple halogénation (*ortho*, *métha*, *para*) est possible.

L'unique monohalogénation des amines est mieux contrôlée en utilisant une amine acylée (un anilide, ArNHCOR). La déprotection du groupe amino du composé final halogéné nécessite une hydrolyse. Pour le phénol, la bromation en positions *ortho* doit être réalisée à basse température (– 78 °C en présence d'une base qui peut être la *t*-butylamine ou la triéthylènediamine).

Le mécanisme de la bromation des phénols débute par la polarisation de la molécule d'halogène par le phénol lui-même (schéma 8.275).

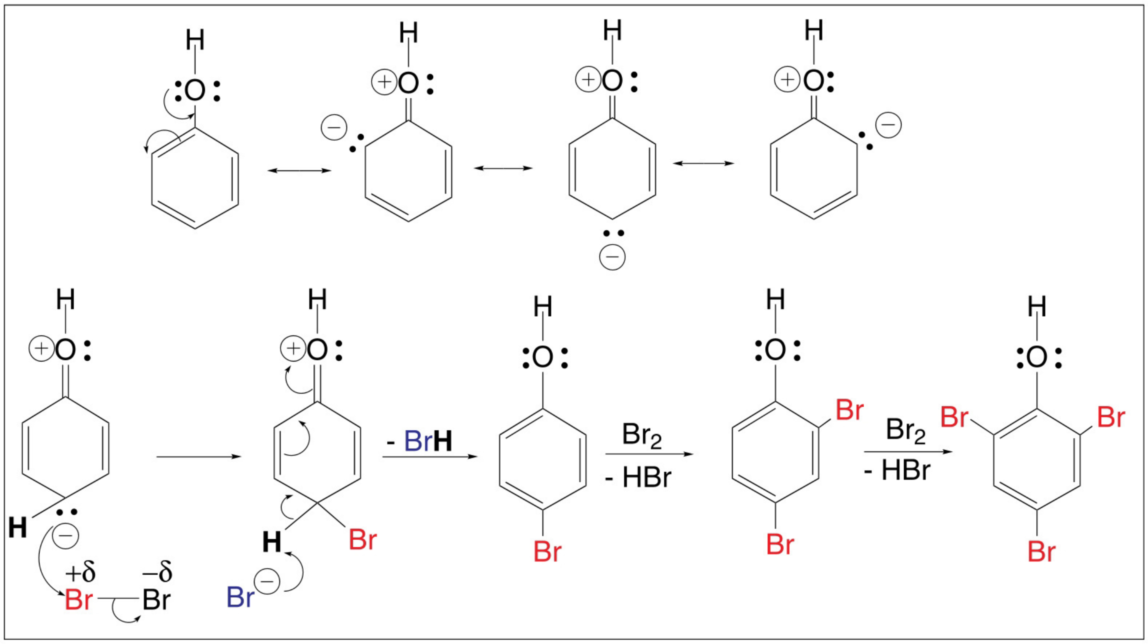


Schéma 8.275

La chloration et la bromation des monoamines aromatiques et des phénols s'effectuent <u>uniquement en position *para*</u>.

L'halogénation des polyalkylbenzènes nécessite que la réaction soit effectuée à l'obscurité sinon elle est orientée vers les groupes alkyles, suivant une substitution radicalaire.

Différents agents halogénants peuvent être utilisés à la place des halogènes selon le composé à halogéner. On peut citer parmi les plus classiques, les acides hypochloreux et hypobromeux (HOCl, HOBr) en présence d'un acide fort qui libèrent Cl^+ ou Br^+, comme le font les *N*-chloro et *N*-bromosuccinimides.

- ***Les hétérocycles aromatiques***

Le furane est chloré en position α par le chlore à –40 °C, et bromé à –5 °C seulement en position 2 dans le dioxane. Le thiophène est bromé en position 2 par le bromosuccinimide ou par le brome en présence de HBr à –25 °C. Le pyrrole est chloré en position 2 par le *N*-chlorosuccinimide (schéma 8.276).

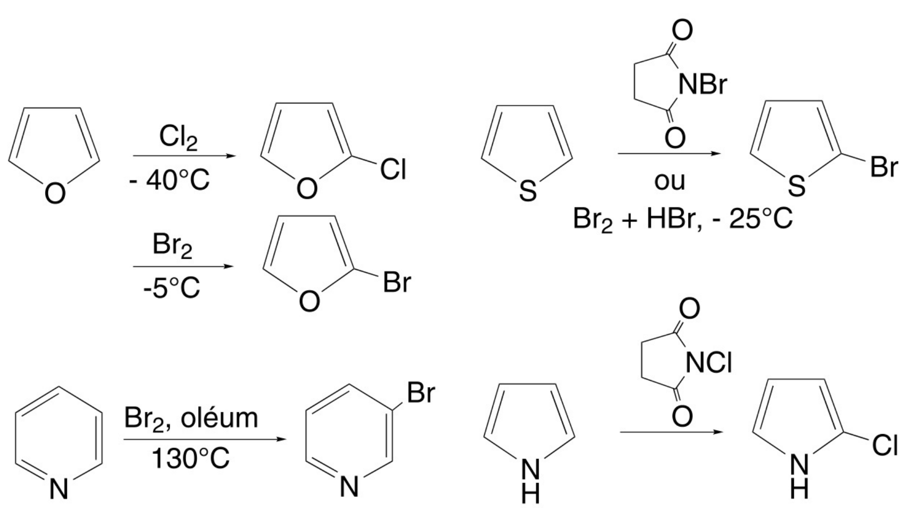


Schéma 8.276

La bromation de la pyridine en position 3 nécessite l'action du brome en présence d'oléum à 130 °C. Le chlore et le brome ne réagissent seuls qu'à partir de 200 °C pour donner un mélange de 3-halogéno et 3,5-dihalogénopyridines.

8.4.1d – Alkylation et acylation par la réaction de *Friedel* et *Crafts*

- *Alkylation*

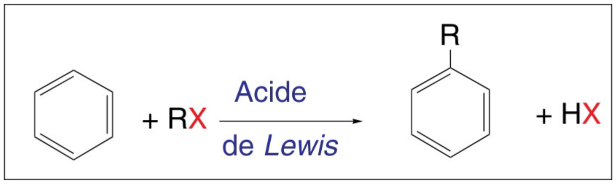


Schéma 8.277

La réaction de *Friedel* et *Crafts*, découverte en 1877, a permis d'alkyler les cycles aromatiques en faisant réagir un halogénoalcane en présence d'un acide de *Lewis* (schéma 8.277). C'est une réaction importante qui a reçu de nombreux développements.

La réactivité des halogénoalcanes augmente selon l'ordre RI > RBr > RCl > RF. On peut aussi employer des dihalogénoalcanes comme FCH_2-CH_2-CH_2Cl, avec BCl_3 comme catalyseur pour obtenir Ph-CH_2-CH_2-CH_2Cl. Une réaction intramoléculaire est aussi possible avec Ph-$(CH_2)_4Cl$ (schéma 8.278).

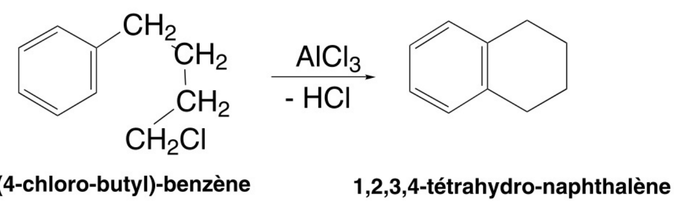


Schéma 8.278

L'acide de *Lewis* le plus utilisé est $AlCl_3$. D'autres composés peuvent le remplacer comme ceux indiqués ci-après rangés en fonction de leur activité :

$AlBr_3 > AlCl_3 > FeCl_3 > SbCl_5 > ZrCl_4, SnCl_4 > BCl_3$, BF_3, $SbCl_3$.

Le choix est fonction de la réactivité de l'halogénoalcane, et d'une manière plus générale, du dérivé aromatique à alkyler.

La coordination de ces acides de *Lewis* avec certaines fonctions comme OH, OR et NH_2 rend difficile cette réaction pour les composés aromatiques substitués par ces groupes. Par exception, les phénols réagissent.

L'alkylation par des halogénoalcanes primaires débute par une coordination avec l'acide de *Lewis* ce qui rend le groupe alkyle partiellement positif et permet une attaque électrophile du cycle aromatique. Il n'est toutefois pas exclu que le carbocation RCH_2^+ se forme aussi, comme dans le cas des halogénoalcanes secondaires et tertiaires (schéma 8.279).

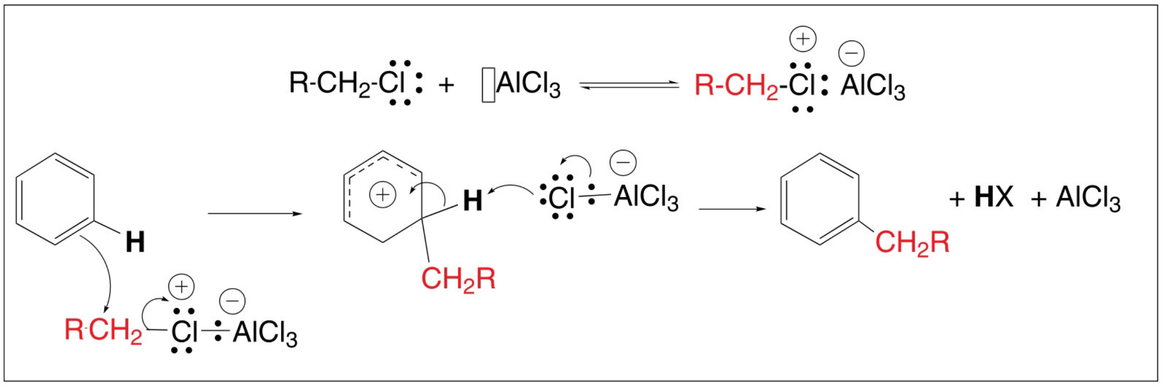


Schéma 8.279

Dans le cas des halogénures secondaires ou tertiaires, les carbocations alkyles correspondants sont formés. Ils attaquent ensuite le benzène selon un mécanisme semblable à celui de la nitration par NO_2^+. **Des réarrangements du carbocation sont possibles et plus particulièrement dans le cas des halogénoalcanes primaires et secondaires** et il n'est pas rare qu'un halogénure de *n*-propyle conduise à un isopropylbenzène (schéma 8.280).

Des polyalkylations du composé aromatique sont très souvent observées.

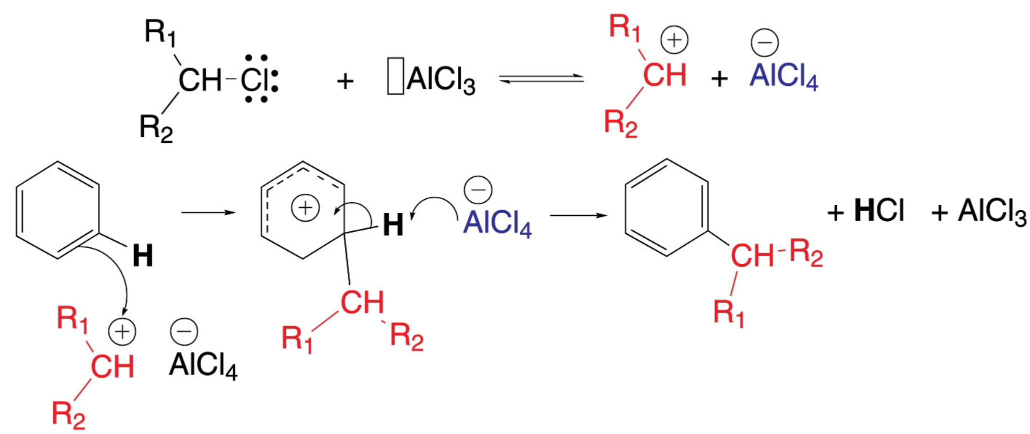


Schéma 8.280

Les alcools sont de meilleurs alkylants que les halogénoalcanes. Ils réagissent soit en présence d'acide sulfurique, soit en présence d'acide de *Lewis*. Il se forme, dans les deux cas, un carbocation qui attaque ensuite le cycle aromatique (schéma 8.281).



Schéma 8.281

Les alcènes sont d'excellents alkylants. La présence d'un acide de *Lewis* comme BF_3, est nécessaire, ainsi qu'un milieu acide (schéma 8.282).

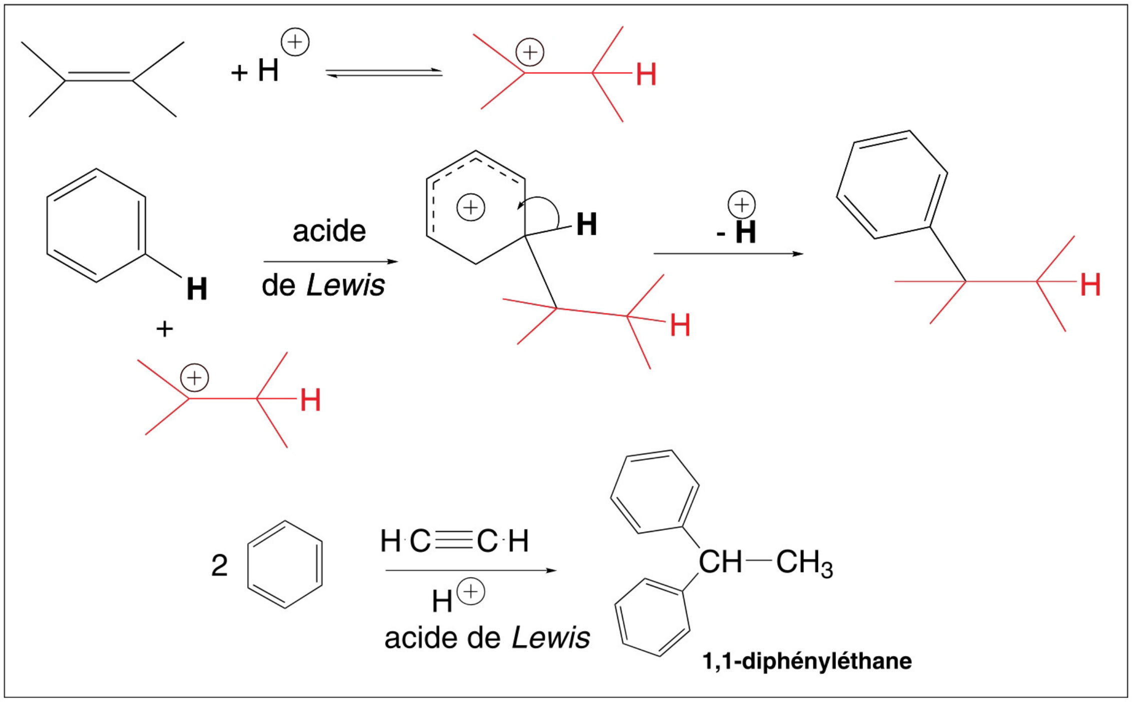


Schéma 8.282

L'acétylène est le seul alcyne à pouvoir être utilisé dans ce type de réaction : une double réaction a lieu avec le benzène ce qui conduit à du 1,1-diphényléthane.

D'autres alkylants susceptibles de former un carbocation peuvent être employés. On peut noter, parmi d'autres, les thiols, les nitroalcanes et les sulfonates.

Le naphtalène est difficilement alkylé par cette réaction en raison de sa forte affinité pour les acides de *Lewis*.

Le pyrrole, le furane ne sont pas alkylés dans ces conditions. Par contre, le thiophène est alkylé par les halogénures d'alkyles, avec de mauvais rendements. La pyridine ne peut être alkylée que par l'action des organolithiens ou des organomagnésiens.

- Acylation

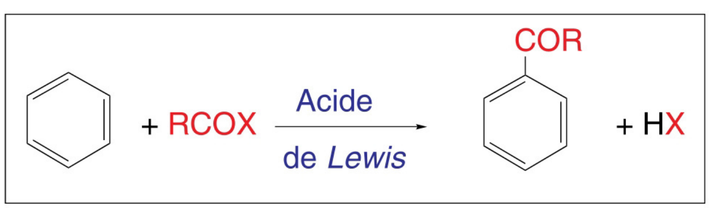


Schéma 8.283

L'acylation des substrats aromatiques selon **la réaction d'acylation de *Friedel* et *Crafts*** est la méthode de choix pour préparer des cétones aromatiques. Dans la plupart des cas, c'est un halogénure d'acide, RCOX, qui est employé avec R, alkyle ou aryle. La réactivité des halogénures d'acides est variable selon X avec I > Br > Cl > F. En raison de la possibilité de complexation du chlorure d'acide par l'acide de *Lewis*, il est toujours nécessaire de mettre ce dernier en excès par rapport à l'halogénure d'acide ce qui n'est pas le cas pour l'alkylation (schéma 8.283).

Il est rare que des polyacylations soient observées en raison de la désactivation du cycle par la première acylation. De même, il est rare d'observer un réarrangement. Par contre, certains carbocations acylium peuvent se décarbonyler si les carbocations alkyles ainsi formés sont très stables. C'est le cas de $(Me)_3CCO^+$ qui peut libérer, par décarbonylation, le carbocation *t*-butyle, $(Me)_3C^+$, très stable, qui attaque alors le substrat aromatique.

Les acides de *Lewis* pour cette réaction sont les mêmes que ceux de l'alkylation. Les substrats ayant un groupe alkyle, alcoxy, acétamido, ou un halogène sont facilement acylés en position *ortho,* et surtout *para,* en raison du volume relativement important du groupe acyle qui crée une gêne stérique. Les phénols peuvent être *O*-acylés mais le réarrangement de *Fries* (§ 8.4.1n) permet d'obtenir le phénol acylé sur le cycle.

Il semble qu'il existe deux entités susceptibles d'intervenir dans ces réactions: un carbocation acyle plus spécifique des solvants polaires, comme le nitrobenzène (**A**), ou un complexe polarisé constitué par le chlorure d'acide et l'acide de *Lewis* observé dans les solvants non polaires (**B**). Les deux mécanismes sont présentés dans le schéma 8.284.

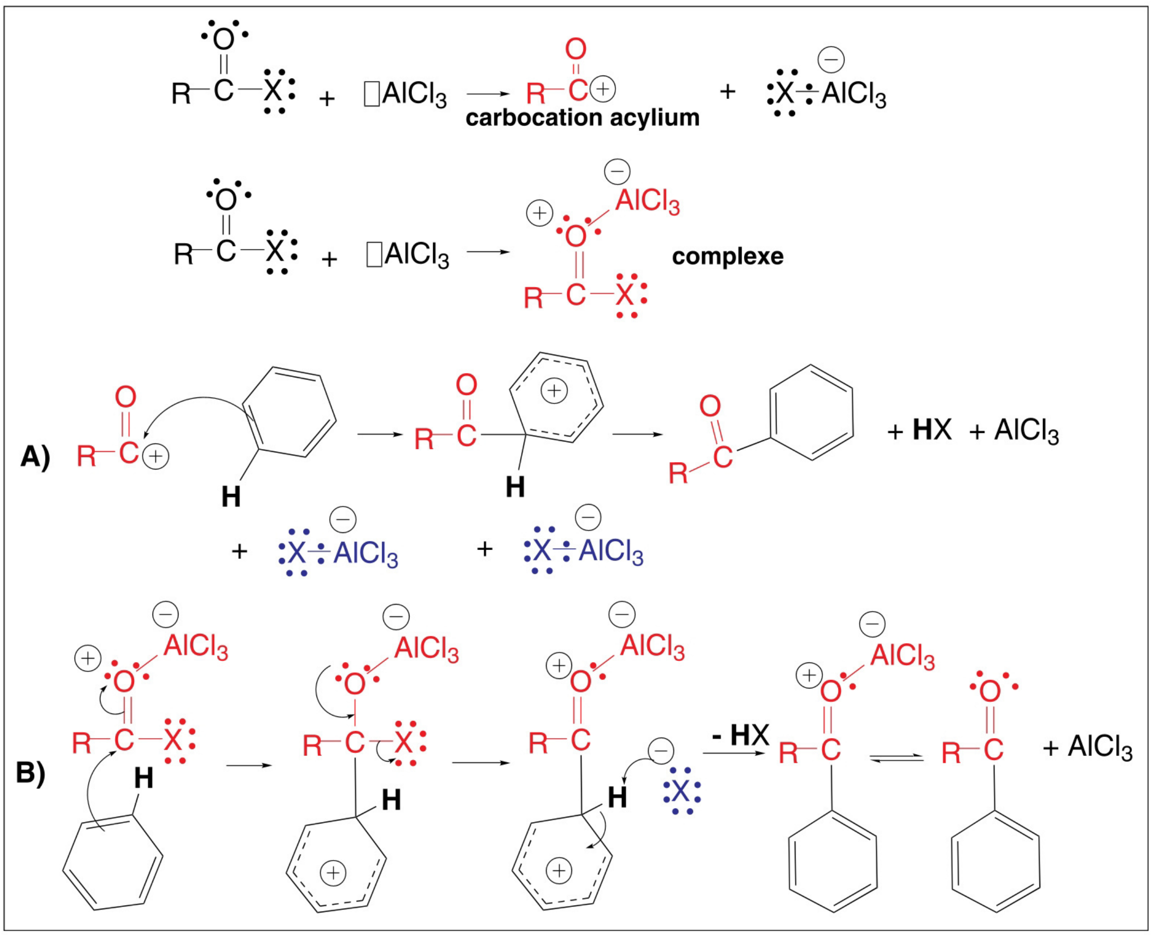


Schéma 8.284

L'acylation peut être aussi le résultat de l'action d'un anhydride d'acide $(RCO)_2O$ sur le substrat aromatique en présence d'un acide de *Lewis*. L'électrophile est RCO^+. Dans le cas d'anhydrides mixtes, RCO-O-COR', deux possibilités d'acylation sont possibles. Lorsque les deux groupes ont des effets électroniques comparables, c'est leur volume qui doit être pris en compte et c'est la cétone résultante ayant le groupe le plus volumineux qui est prédominante. Si les volumes sont équivalents mais que l'un des

deux groupes, par exemple R, contient une fonction à effet *-I,* c'est l'autre groupe R' qui formera la cétone prédominante ArCOR'.

Les cétènes et les esters peuvent aussi être utilisés dans cette réaction. Les esters orientent plus souvent la réaction vers une alkylation plutôt qu'une acylation.

Enfin, l'acylation du substrat aromatique peut s'effectuer hors de la présence d'un acide de *Lewis* lorsque le carbocation acylium peut être formé à partir d'un acide organique et d'un acide fort comme H_2SO_4 ou HF.

L'utilisation d'un anhydride cyclique, l'anhydride succinique, avec $AlCl_3$ permet une première acylation du benzène. Si elle est suivie d'une nouvelle acylation intramoléculaire utilisant un acide fort après réduction du groupe cétonique, cette synthèse de la 3,4-dihydro-2*H*-naphtalèn-1-one est appelée **réaction de *Haworth*** (schéma 8.285).

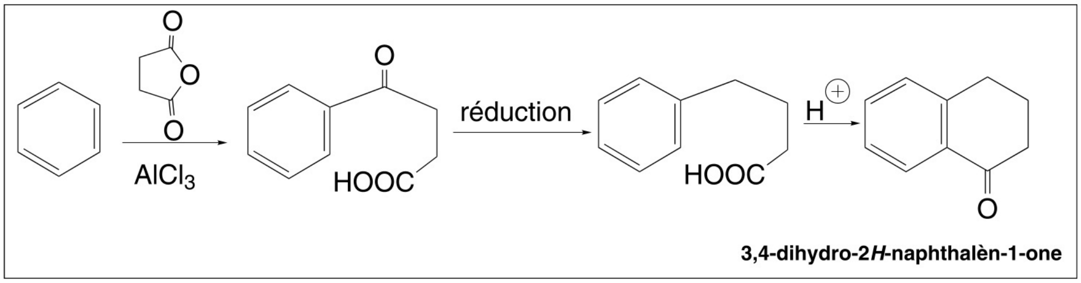


Schéma 8.285

La réaction d'acylation de *Friedel* et *Crafts* est possible avec le furane et le thiophène (positions 2 puis 5), mais particulièrement difficile avec la pyridine.

8.4.1e – Carboxylations par le phosgène, les chlorures de carbamoyles ou les isocyanates

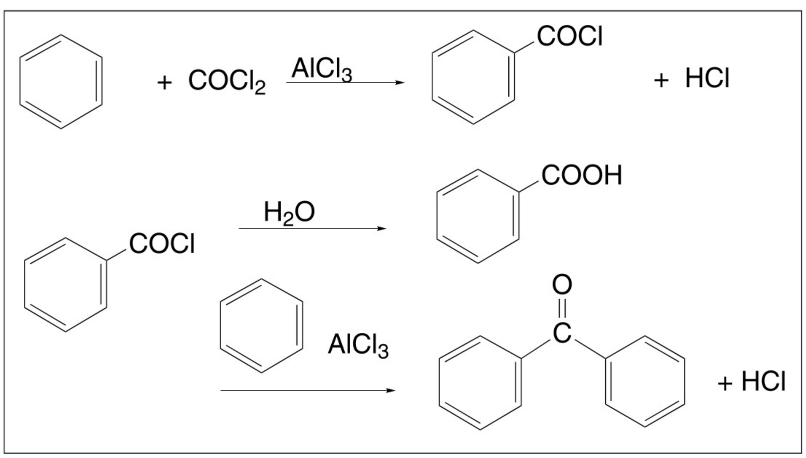


Schéma 8.286

Le phosgène $COCl_2$, un gaz **particulièrement toxique**, peut réagir avec le benzène (ou ses dérivés alkylés ou halogénés) selon le mécanisme de la réaction de *Friedel* et *Crafts*, en présence de $AlCl_3$, pour former le chlorure de l'acide benzoïque, PhCOCl, mais les conditions de la réaction conduisent en fait à l'acide benzoïque, PhCOOH, suite à l'addition d'eau en fin de réaction. Une nouvelle réaction de *Friedel* et *Crafts* avec le benzène présent (avant l'hydrolyse) peut aussi avoir lieu ce qui conduit alors à la benzophénone, PhCOPh.

Le chlorure d'oxalyle, ClCOCOCl, conduit uniquement, dans les conditions de la réaction de *Friedel* et *Crafts,* après hydrolyse, à l'acide benzoïque.

Lorsque le phosgène est remplacé par le chlorure de carbamoyle, $ClCONH_2$, ou un chlorure de carbamoyle *N,N'*-disubstitué, ClCON(R)(R'), la réaction fournit alors seulement un amide de l'acide benzoïque $PhCONH_2$, ou PhCON(R)(R'), selon le cas. L'hydrolyse fournit uniquement l'acide benzoïque.

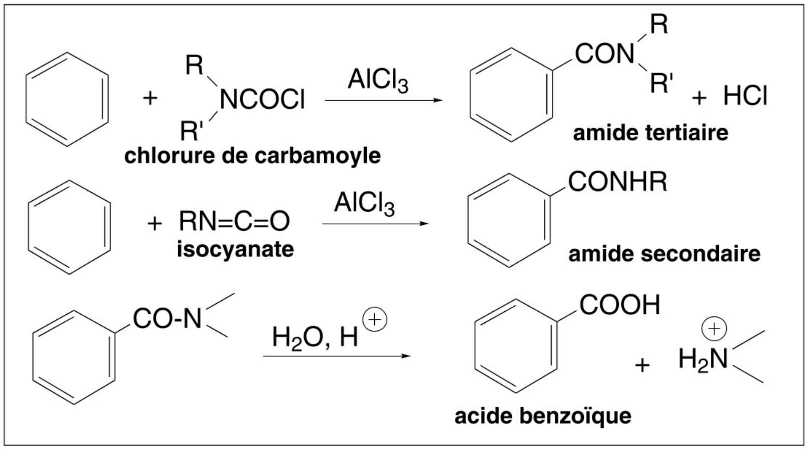


Schéma 8.287

D'autres amides et thioamides secondaires dérivés de l'acide benzoïque ou de ses dérivés, PhCONHR, peuvent résulter de la réaction d'isocyanates RNCO sur le benzène en présence d'un acide de *Lewis*, le plus souvent $AlCl_3$. Leur hydrolyse, après isolement, fournit encore l'acide benzoïque (schéma 8.287).

8.4.1f – Arylation

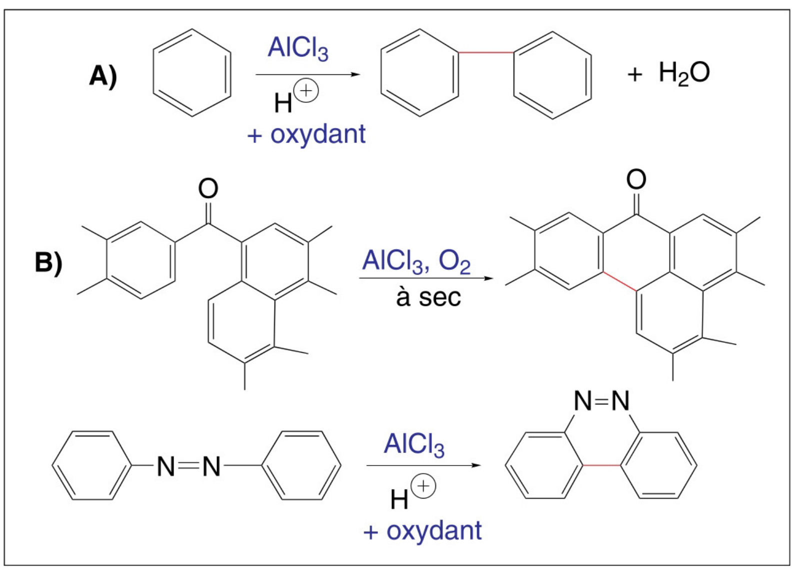


Schéma 8.288

La réaction d'arylation de ***Scholl*** (1912) consiste à coupler deux substrats aromatiques en présence d'un acide fort et d'un acide de *Lewis* (schéma 8.288, **A**). Elle nécessite un chauffage à haute température qui, dans de nombreux cas, conduit d'abord à la dégradation des substrats (!) ce qui rend cette réaction difficilement utilisable. Avec le

benzène, le biphényle est obtenu. Avec le naphtalène, on obtent le binaphtyle. La présence d'un oxydant minéral augmente le rendement.

La réaction peut être intramoléculaire si deux cycles aromatiques sont présents dans la molécule traitée.

Cette réaction a surtout été utilisée avec des cétones ou composés azoïques aromatiques comme dans les exemples **B** du schéma 8.288.

8.4.1g – Formylations

- Réaction de Gatterman-Koch

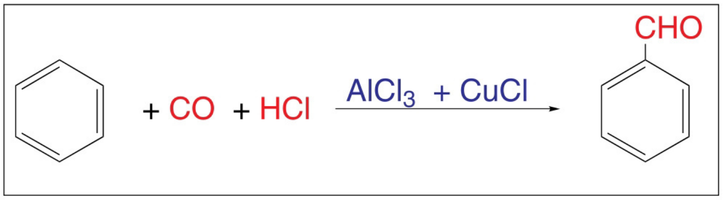


Schéma 8.289

La réaction de formylation de *Gatterman-Koch* (1897) remplace « HCOCl », chlorure de formyle, composé instable, par le mélange CO + HCl (schéma 8.289). L'acide de *Lewis* est le plus souvent $AlCl_3$ (mais $AlBr_3$, AlI_3, $FeCl_3$ ou BF_3 ont aussi été utilisés) auquel on ajoute un activateur comme CuCl, chlorure cuivreux, le chlorure de nickel, $NiCl_2$, ou le tétrachlorure de titane, $TiCl_4$.. La réaction s'effectue sous pression (30 à 90 bars/cm^2) en l'absence d'activateur.

Dans cette réaction (schéma 8.230), limitée au benzène et alkylbenzènes, HCl peut être remplacé par HBr. Pour les alkylbenzènes, la substitution est orientée en *para*.

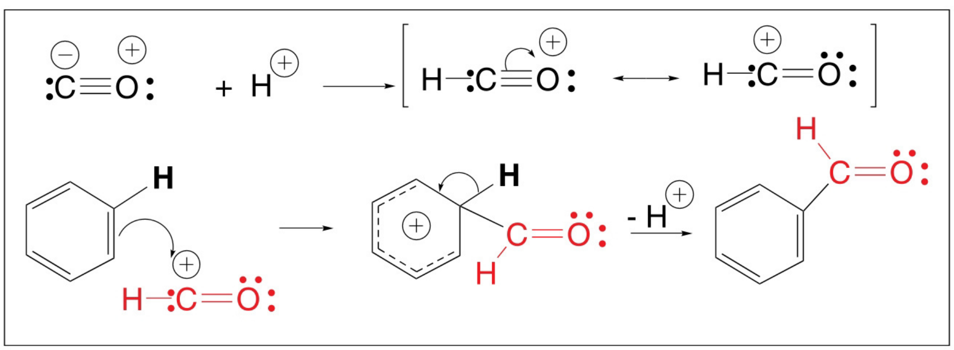


Schéma 8.290

Le toluène fournit le *para*-tolualdéhyde. Les polyalkylbenzènes ne réagissent pas, ainsi que les phénols.

- Réaction de Gatterman (Zn(CN)$_2$, HCl), et réaction d'Houben-Hoesch

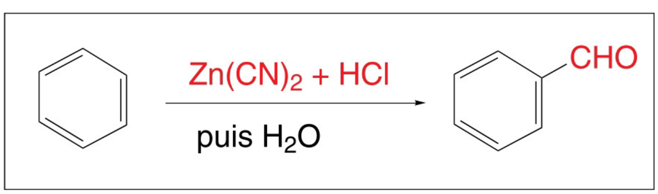


Schéma 8.291

A l'origine (1898), la **réaction de formylation de *Gatterman*** consistait à faire réagir l'acide cyanhydrique et le chlorure d'hydrogène, en présence de chlorure de zinc, dans le chloroforme ou le chlorobenzène, sur un phénol ou son éther, substitué ou non sur le cycle par des groupes alkyle, formyle, ester, nitro, ou des halogénes. **La modification d'*Adams*** qui remplace HCN + HCl par $Zn(CN)_2$ + HCl a eu pour résultats l'acroissement des rendements en aldéhydes, supérieur à 90 %, et d'étendre la formylation aux hydrocarbures aromatiques (schéma 8.291). Une autre modification, l'utilisation du complexe $AlCl_3$, 2HCN permet la formylation d'hydrocarbures aromatiques polynucléaires comme le phénanthrène.

Bien que le mécanisme soit encore incertain, il est vraisemblable que deux voies soient possibles (schéma 8.292). La première (**A**) correspond d'abord à la formation d'un électrophile qui est le carbocation résultant de l'addition d'un proton sur HCN, suivie de l'attaque du benzène, ce qui conduit à une imine protonée. Le chlorure de zinc formé dans la réaction joue le rôle d'acide de *Lewis.*

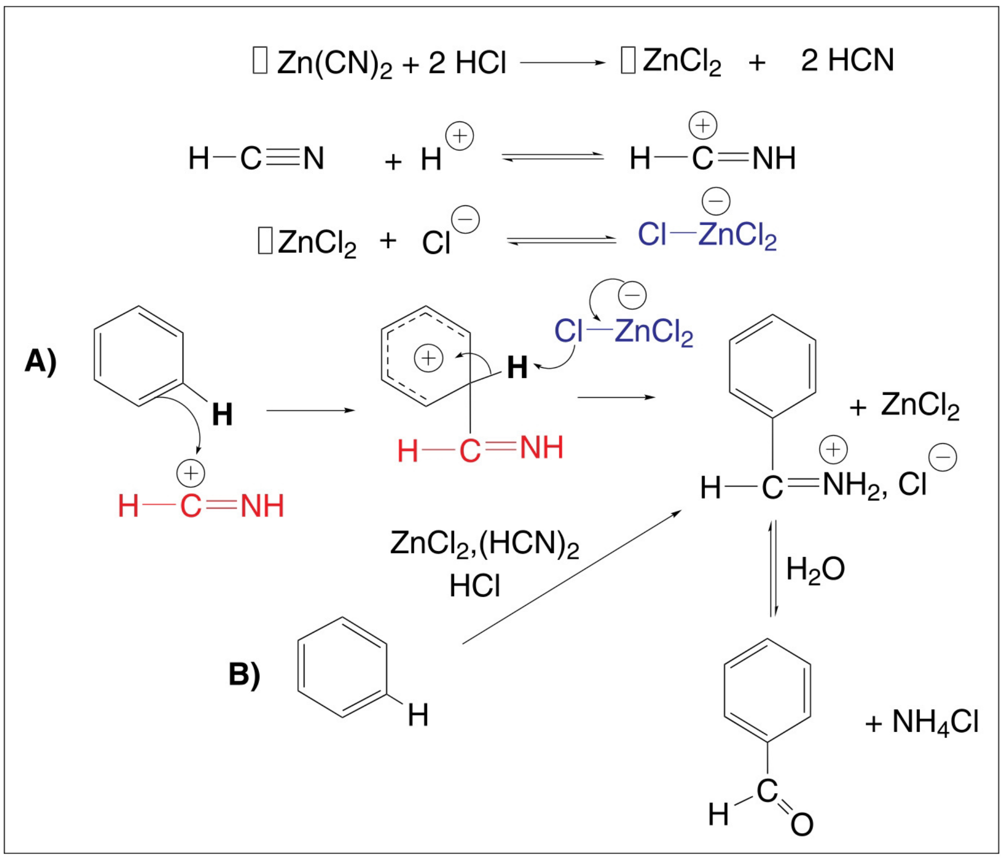


Schéma 8.292

La seconde voie (**B**) conduisant à la même imine protonée pourrait être l'attaque d'un complexe $ZnCl_2$,$(HCN)_2$, en présence de HCl.

Ces mécanismes sont les mêmes que ceux de **la réaction de *Hoesch* ou d'*Houben-Hoesch*** (1915) où HCN est remplacé par RCN et qui conduit à des cétones aromatiques (schéma 8.293). Dans cette réaction, $ZnCl_2$ peut être remplacé par $FeCl_3$, $NiCl_2$, $CdCl_2$, $CoCl_2$, $CuCl_2$ ou $AlCl_3$. Les nitriles aliphatiques α-substitués par des groupes COOR, CO R', NH_2 , OH peuvent être mis en réaction.

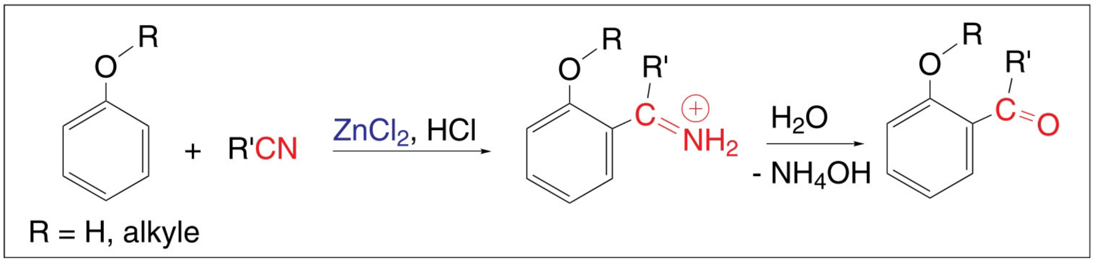


Schéma 8.293

- Réaction de Reimer-Tiemann (via un dichlorocarbène)

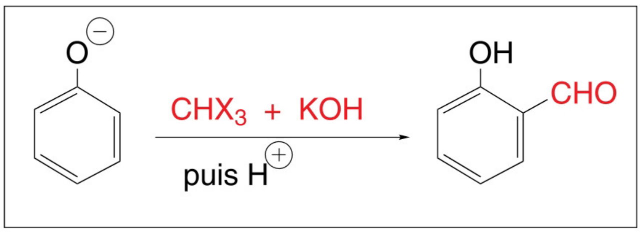


Schéma 8.294

La réaction de *Reimer-Tiemann* (1876) consiste à faire réagir un dihalogénocarbène sur un phénol pouvant être substitué par des groupes alkyle, *O*-alkyle ou aryle, halogèno (schéma 8.294). Le phénol est formylé en position *ortho* et très faiblement en position *para*. **C'est la seule réaction de substitution électrophile aromatique qui se fasse en milieu fortement alcalin.** Les rendements sont faibles. Le dihalogénocarbène, entité chimique à caractère électrophile, est formé dans l'eau, l'éthanol ou la pyridine, par action à chaud d'un hydroxyde alcalin sur un trihalogénométhane (chloroforme, bromoforme ou iodoforme) (carbènes § 6.14) (schéma 8.295).

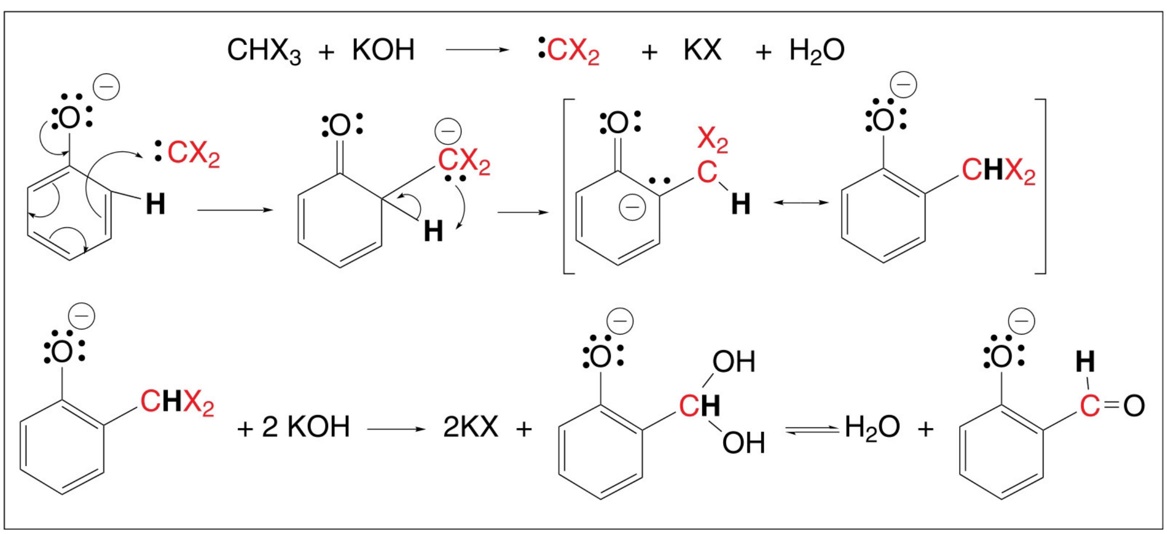


Schéma 8.295

La présence de groupes substituants électroattracteurs rend la réaction très difficile.

Elle peut s'appliquer à des dérivés hydroxylés d'hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Les hétérocycles non hydroxylés comme le pyrrole, l'indole, la quinoléine, le thiazole fournissent des dérivés formylés. Des réactions secondaires sont souvent concomitantes.

- ***La réaction de Duff*** (1932) permet d'obtenir le même résultat à partir de phénols mais avec de meilleurs rendements. À l'origine, elle s'effectuait avec de l'urotropine et de l'acide borique dans le glycérol, suivie d'une hydrolyse acide. Le mécanisme en est assez complexe. Elle est réalisée actuellement avec l'hexaméthylènetétramine $(CH_2)_6N_4$ en présence d'acide trifluoroacétique. Elle est suivie d'une hydrolyse de l'imine formée (schéma 8.296).

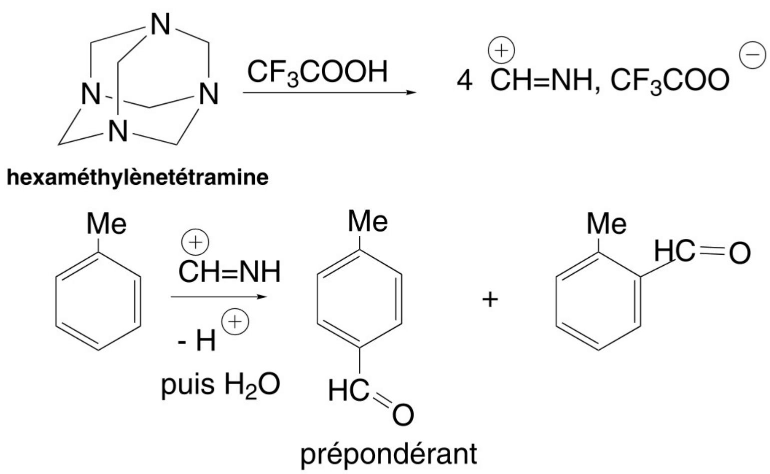


Schéma 8.296

Cette réaction s'applique aussi au benzène. Le réactif électrophile produit à partir de l'hexaméthylènetétramine est $^{+}CH{=}NH$. Par cette réaction, le toluène est converti en *ortho* et *para*-tolualdéhydes. Ce dernier est prépondérant. La réaction présente une *para* régiosélectivité.

- ***Réaction de Vilsmeier ou Vilsmeier-Haack (formamide N,N-disubstitué + oxychlorure de phosphore)***

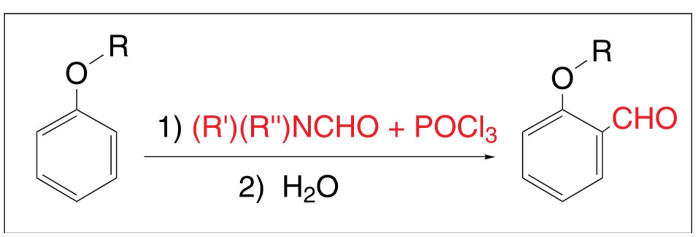


Schéma 8.297

La réaction de *Vilsmeier* ou *Vilsmeier-Haack* (1927) est sans doute la réaction la plus utilisée pour préparer des aldéhydes en positions *ortho* ou *para*, dérivés de composés aromatiques activés comme les éthers de phénols, amines aromatiques *N,N*-disubstituées, ou hétérocycles (schéma 8.297). Le benzène ne réagit pas. Par contre, l'anthracène est formylé en position 9.

Elle consiste à faire réagir sur le substrat aromatique, dans un solvant non polaire, un formamide *N,N*-disubstitué (R')(R")N-CHO avec R' = alkyle et R" = alkyle ou aryle, mais le plus souvent, c'est le diméthylformamide (ou DMF) anhydre, $(CH_3)_2NCHO$, qui est utilisé, et l'oxychlorure de phosphore $POCl_3$ (ou le phosgène $COCl_2$, le chlorure de thionyle, $SOCl_2$, entre autres) (schéma 8.298).

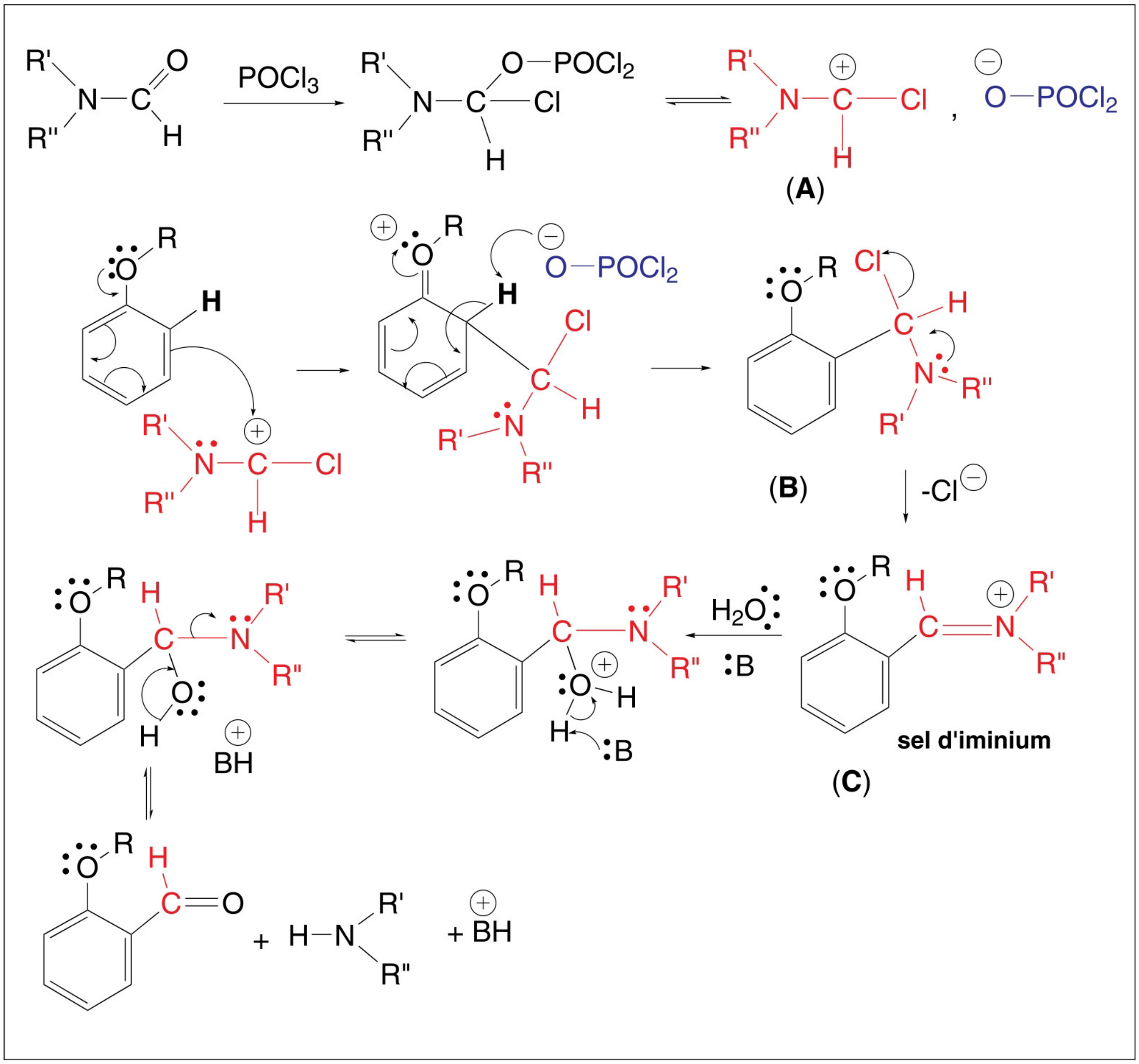


Schéma 8.298

Le *N,N*-dialkylformamide, le plus souvent, le diméthylformamide (DMF) ou le *N*-alkyl,*N*-phénylformamide, additionne sur son groupe carbonyle, l'oxychlorure de phosphore (ou un autre dérivé chloré indiqué ci-dessus). Le composé ainsi formé est en équilibre avec un carbocation (**A**) et l'ion $Cl_2PO_2^-$.

Le substrat aromatique, ici un éther phénolique, est attaqué par le carbocation en position *ortho* (ou *para*) pour conduire à l'intermédiaire (**B**) après l'élimination d'un proton aromatique. Cette réaction est suivie d'une nouvelle élimination d'un ion chlorure ce qui fournit **un sel d'iminium** (**C**) qui, par hydrolyse en présence d'acétate de sodium, libère l'aldéhyde. Ce dernier est le plus souvent extrait du milieu par un entraînement à la vapeur (hydrodistillation).

Note : l'entraînement à la vapeur ou hydrodistillation consiste à faire passer de la vapeur d'eau dans un mélange aqueux à l'ébullition contenant un ou des composés organiques : certains forment un mélange azéotrope (§ 8.1.12d) avec l'eau, mélange dont le point d'ébullition est nettement inférieur à celui du composé entraîné, ce qui permet de l'extraire du mélange.

8.4.1h – Haloalkylation (réaction de *Blanc-Quelet*)

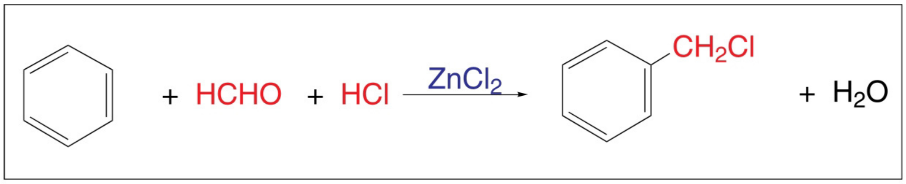


Schéma 8.299

Le méthanal et le chlorure d'hydrogène réagissent sur le benzène et ses dérivés alkylés, alkoxylés et halogénés, en présence de chlorure de zinc comme acide de *Lewis,* pour former les dérivés chlorométhylés correspondants (**réaction de *Blanc-Quelet***, 1923) (schéma 8.299). Des réactions secondaires sont possibles qui correspondent à une alkylation par le composé halométhylé, et qui conduisent, avec le benzène, au diphénylméthane, Ph_2CH_2. La réaction peut être étendue à d'autres aldéhydes et il est possible d'utiliser HBr et HI. Le couple « aldéhyde-halogénure d'hydrogène » peut être remplacé par des composés comme le chlorométhylméthyléther, $ClCH_2OMe$, ou le bis(chlorométhyléther), $(ClCH_2)_2O$, parmi d'autres.

Cette réaction n'est pas possible avec les phénols et les amines aromatiques : ils forment des résines. Par contre, les esters et éthers phénoliques sont chlorométhylés.

Le mécanisme de cette réaction passe par la formation du cation hydroxyméthyle, très stable qui résulte de l'addition d'un proton sur le méthanal (schéma 8.300). Plus le milieu est acide, plus la formation de ce carbocation est facilitée et la vitesse de la réaction augmentée. Il semble que l'action de l'acide de *Lewis* corresponde à une augmentation de cette acidité.

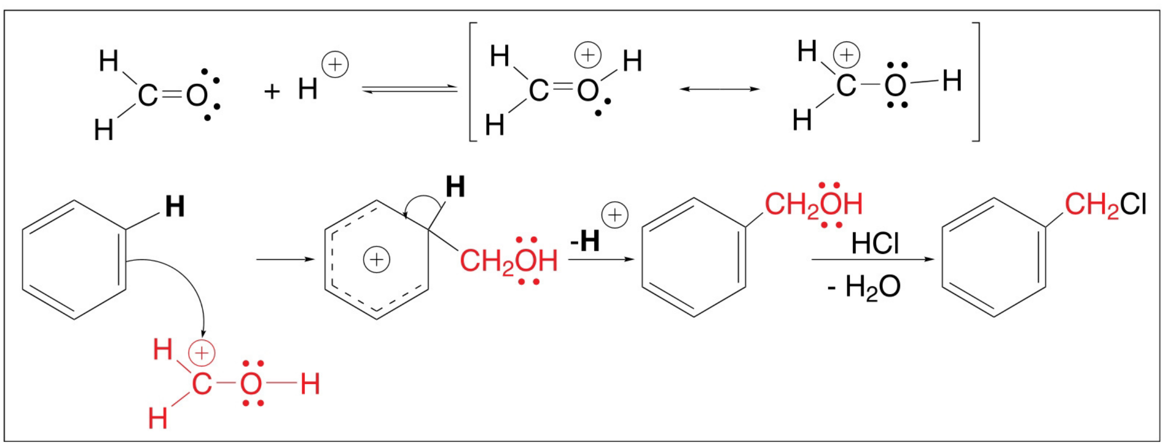


Schéma 8.300

Il serait possible aussi et plus vraisemblable que le rôle de l'acide de *Lewis* soit de permettre la formation du cation hydroxyméthyle $^+CH_2OH$ à partir du « chlorométhanol » $ClCH_2OH$ résultant de l'addition d'une molécule de HCl sur le méthanal.

8.4.1i – Couplage avec les sels d'aryldiazonium (ou réaction de copulation)

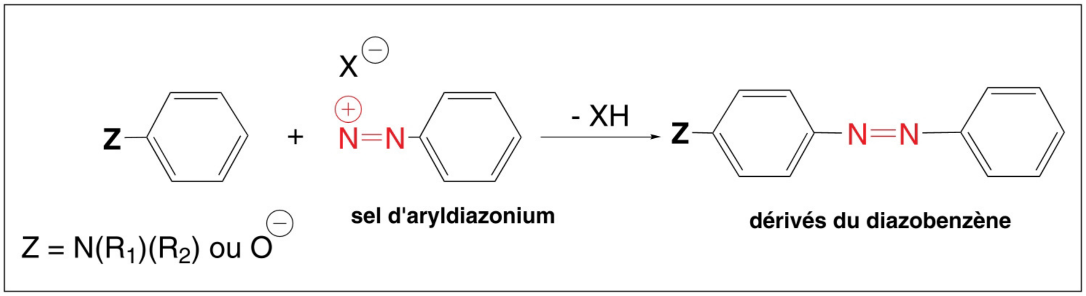


Schéma 8.301

Quand les arylamines primaires sont traitées par l'acide nitreux, un sel d'aryl diazonium est produit (schéma 8.301). Le mécanisme de formation est complexe. L'acide nitreux libéré de son sel, le nitrite de sodium, par action de l'acide chlorhydrique dilué, à une température inférieure à 5 °C, se transforme en trioxyde d'azote lequel joue le rôle de transporteur de groupe NO. Son attaque par une arylamine primaire conduit à une nirosoarylamine protonée. Par perte d'un proton, la nitosoarylamine est formée. Elle présente une tautomérie avec un aryldiazohydroxyde. Ce dernier, en présence d'acide fort, est protoné sur l'oxygène. L'élimination d'une molécule d'eau fournit le sel d'aryldiazonium stabilisé par résonance entre deux formes limites principales (schéma 8.302).

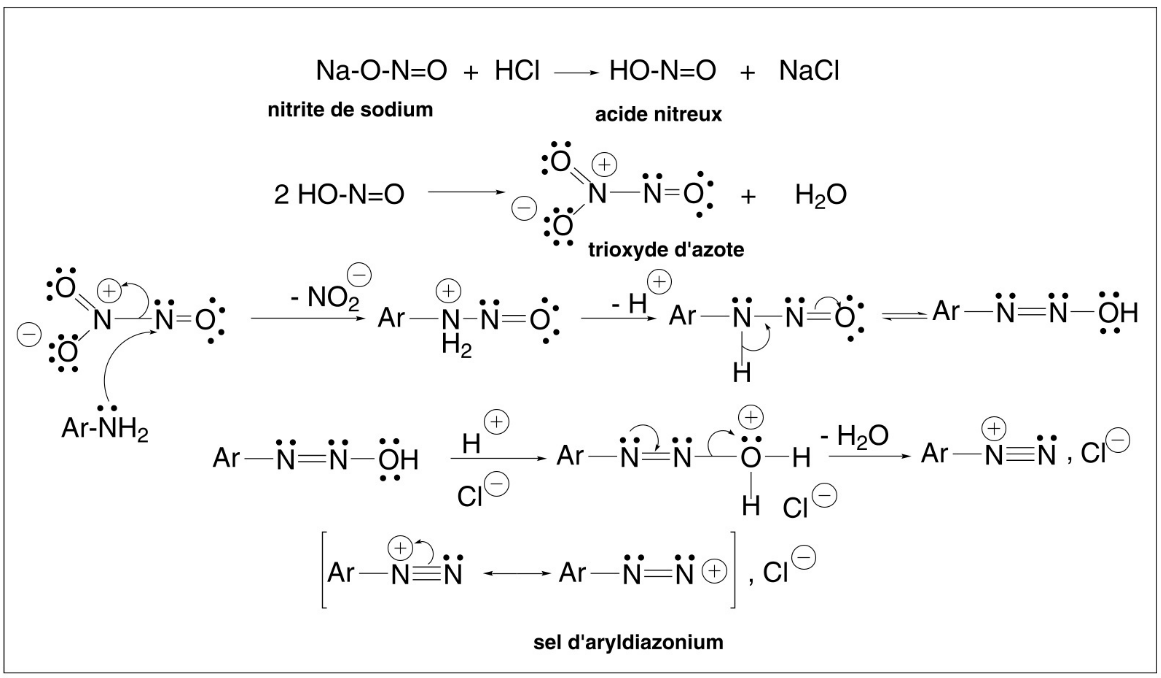


Schéma 8.302

Le cation aryldiazonium présent dans le sel d'aryldiazonium est un réactif électrophile faible. Il ne peut attaquer que des systèmes aromatiques suffisamment riches en électrons. Ainsi, les arylamines et les phénates (mais pas le méthoxybenzène) sont facilement attaqués en position *para* en raison du volume de l'électrophile, ou *ortho,* si la position

para est occupée. Toutefois, il est possible d'augmenter la réactivité de cet électrophile en substituant le cyle aromatique par des groupes électroattracteurs comme NO_2. Avec le cation 2,4-dinitrophényldiazonium, le méthoxybenzène est attaqué. De même, le mésitylène, ou 2,4,6-triméthylbenzène, réagit avec le 2,4,6-trinitrophényldiazonium.

Les cations aryldiazoniums n'existent qu'en solution acide ou faiblement basique. En milieu basique faible, ils sont convertis en aryldiazohydroxydes, Ar-N=N-OH, puis en milieu basique plus fort, en anions diazotates, Ar-N=N-O$^-$. Pour chaque réaction de couplage, il existe un pH spécifique pour un rendement optimum.

Les arylamines réagissent en milieu faiblement acide ou neutre. En milieu acide fort, la protonation de la fonction amine empêche une présence suffisante d'amines libres et la réaction devient difficile. Il est intéressant de remarquer que la diazotation des arylamines primaires s'effectue en milieu fortement acide afin d'éviter une réaction de couplage avec les arylamines présentes dans le milieu.

Les arylamines et les phénols ne réagissent pas en milieu faiblement basique en raison de la formation de Ar-N=N-OH à partir du cation aryldiazonium.

En milieu acide ou neutre, les phénols, ArOH, ne réagissent pas. Ils doivent être convertis en phénates, ArO$^-$, plus réactifs. L'attaque de l'ion phénate pourrait a priori être orientée aussi bien sur l'oxygène que sur le carbone mais, en fait, l'attaque est toujours orientée sur les carbones du cycle en raison de la plus grande stabilité de la liaison C-N par rapport à celle de O-N. Le mécanisme de cette réaction est donné dans le schéma 8.303.

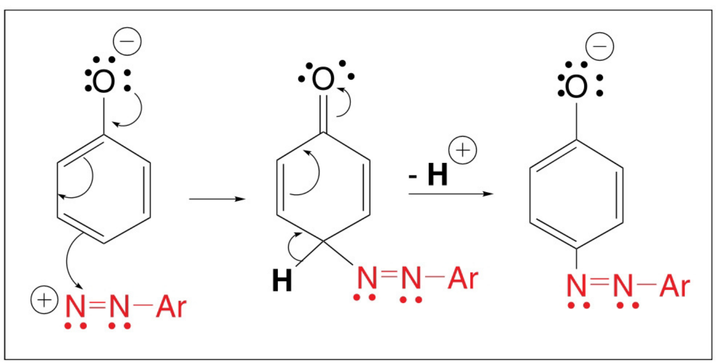


Schéma 8.303

De même, l'attaque des arylamines peut s'effectuer sur l'azote ou sur les carbones du cycle (composés *N*- ou *C*-azo). Avec les arylamines primaires, l'attaque a lieu sur l'azote en formant des triazènes Ar-NH-N=N-Ar (schéma 8.304).

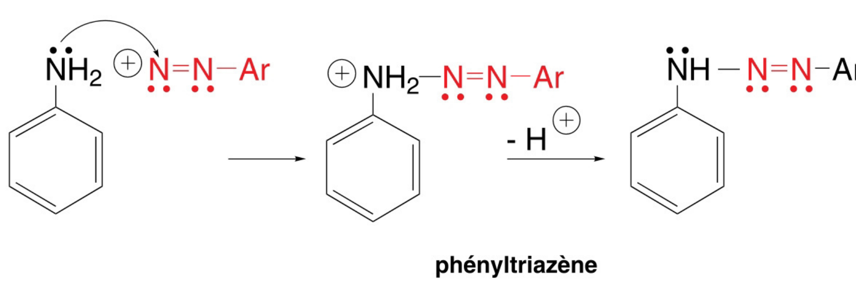


Schéma 8.304

Cette propriété des arylamines primaires a été utlisée pour préparer des benzotriazoles à partir d'*ortho*-diaminobenzène : le groupe amino fournit le cation aryldiazonium qui attaque de manière intramoléculaire la seconde fonction amine avec production de l'hétérocycle (schéma 8.305).

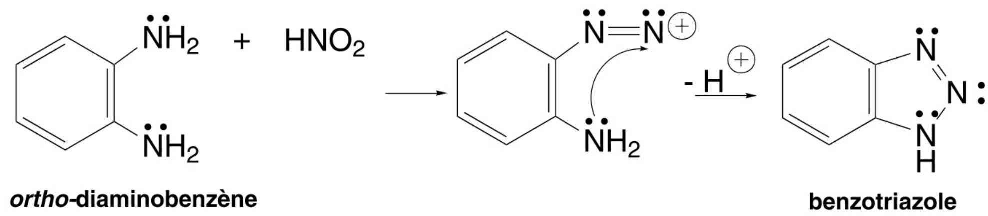


Schéma 8.305

Les arylamines secondaires sont attaquées de manière prépondérante sur l'azote. Les aryltriazènes (composés *N*-azo) isolés ont la propriété de s'isomériser en milieu acide en composés *para*-*C*-azo (schéma 8.304).

Le réarrangement est intermoléculaire. Le cation aryldiazonium libéré peut attaquer une autre molécule d'arylamine. Si la réaction est effectuée en présence de phénol, ou d'une amine tertiaire, il se forme un dérivé *C*-azo correspondant.

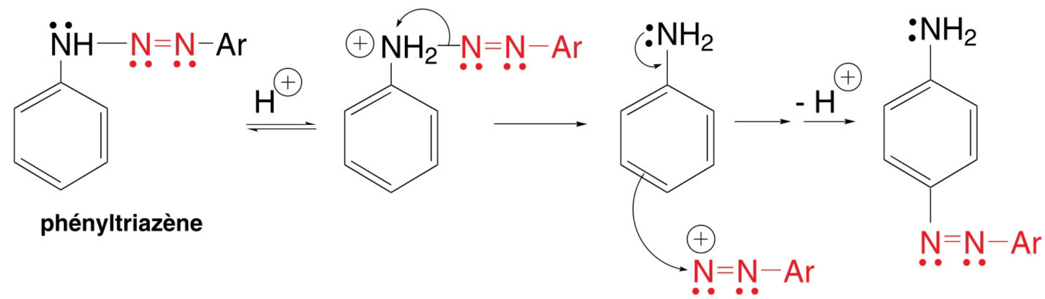


Schéma 8.306

Les arylamines tertiaires ne sont attaquées que sur les carbones du cycle (schéma 8.307).

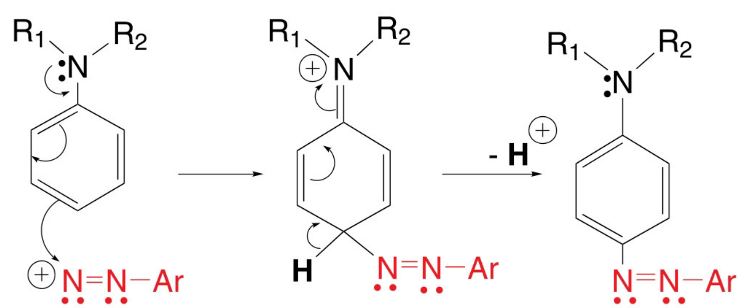


Schéma 8.307

8.4.1j – Hydroxyméthylation

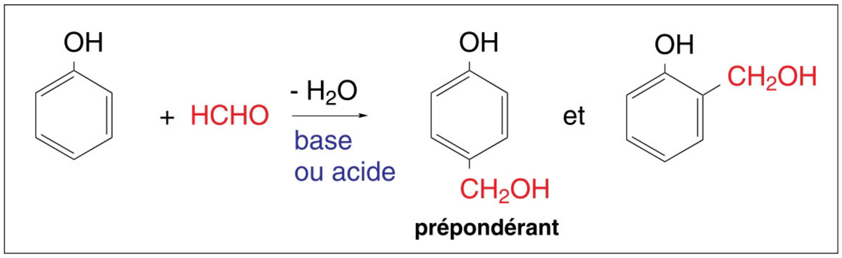


Schéma 8.308

En milieu acide ou basique dilué, le phénol est hydroxyméthylé en position *para* et faiblement en position *ortho* (schéma 8.308).

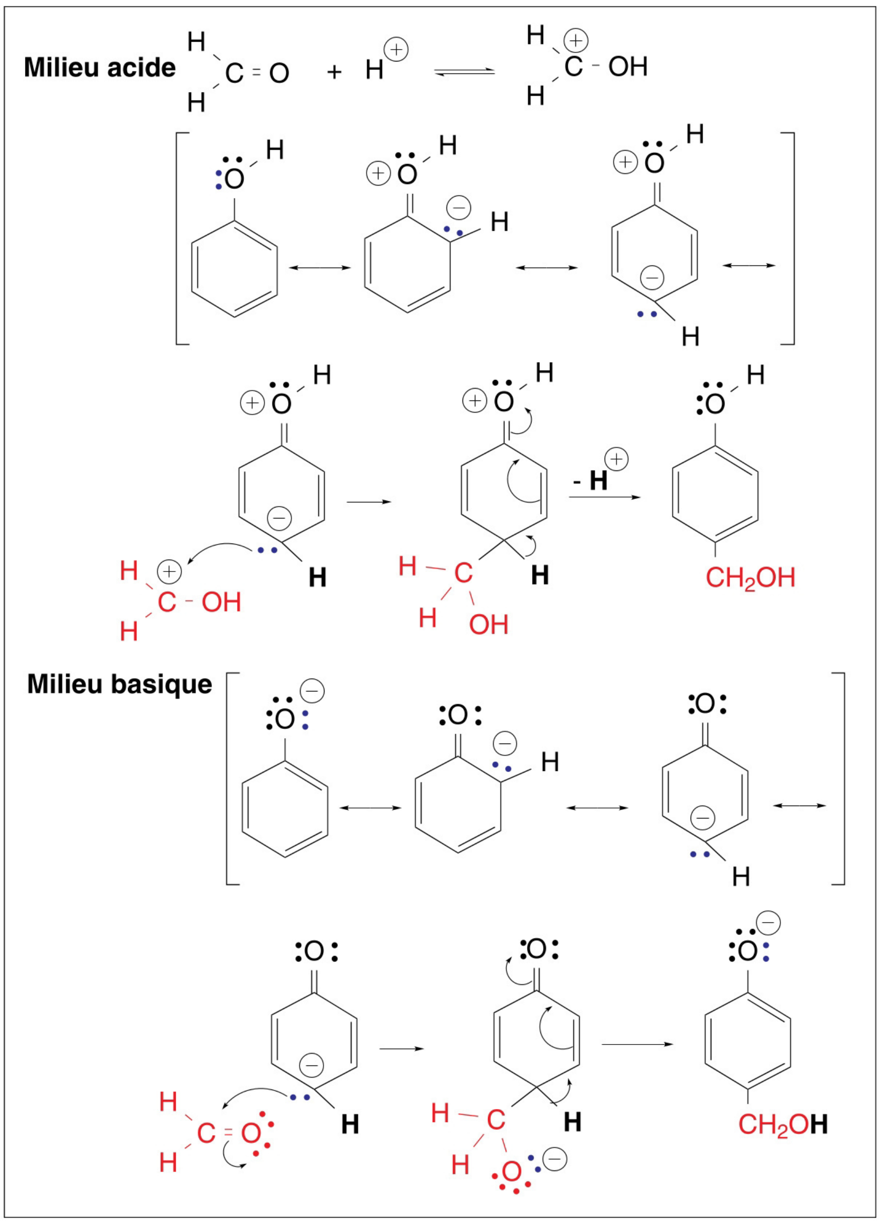


Schéma 8.309

Lorsqu'un excès de méthanal est utilisé, une dihydroxylation a lieu conduisant à des 2,4- et 2,6-bishydroxyméthylphénols (schéma 8.309).

Par contre, si le méthanal est en quantité insuffisante, il se forme le *p,p'*-dihydroxydiphénylméthane.

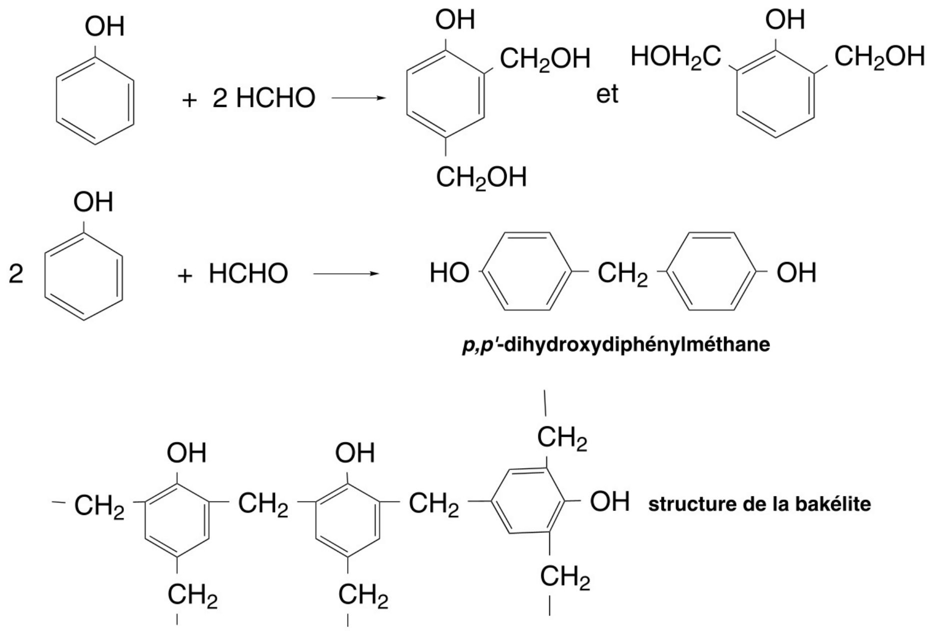


Schéma 8.310

Ces réactions sont à l'origine de la synthèse de la ***bakélite*** qui est un polymère tridimensionnel (schéma 8.310).

Le phénol peut aussi réagir avec les aldéhydes aliphatiques et aromatiques dans les mêmes conditions.

8.4.1k – Aminoalkylation

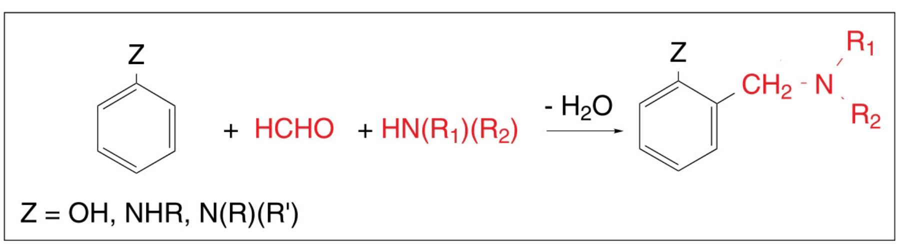


Schéma 8.311

L'aminoalkylation des phénols et des arylamines secondaires et tertiaires par l'action des amines secondaires et du méthanal est une forme particulière de la **réaction de *Mannich*** (§ 10.3.1). Elle est orientée en position *ortho* (schémas 8.311 et 8.312).

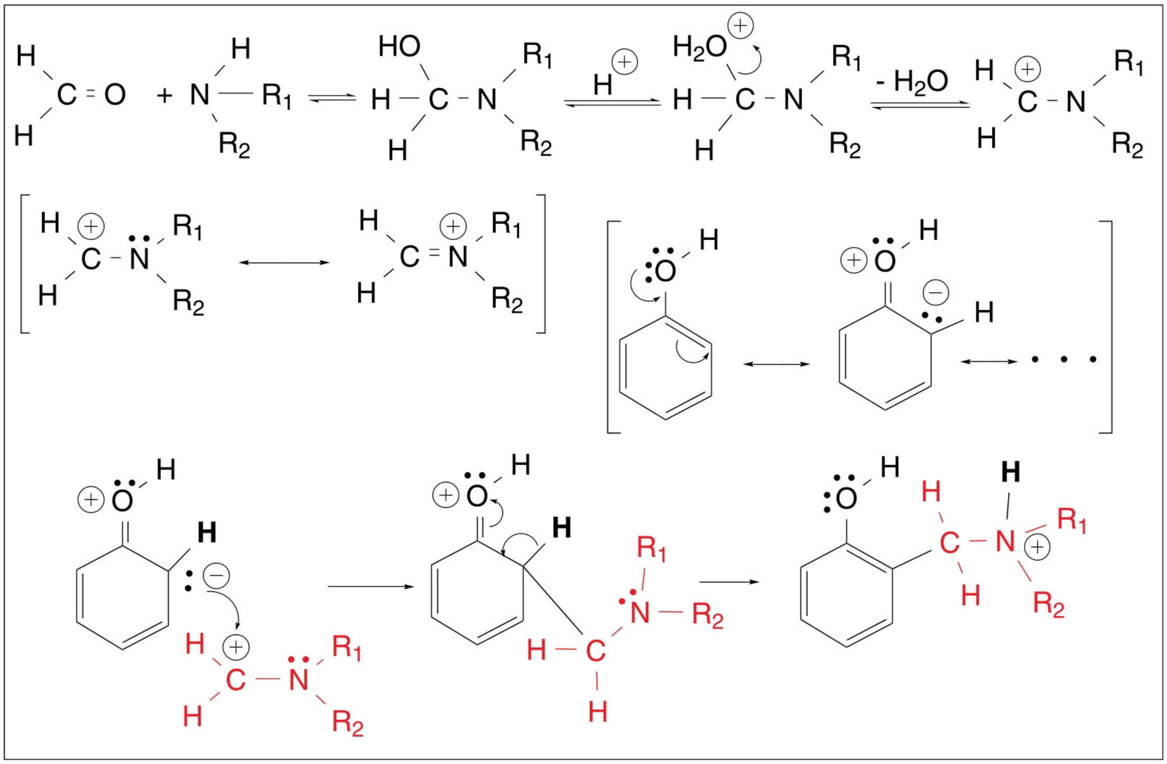


Schéma 8.312

Le furane, le pyrrole, et l'indole sont aminoalkylés par la même réaction en présence d'acide acétique.

8.4.1l – Carboxylation des phénates par l'anhydride carbonique (réaction de *Kolbe-Schmitt*)

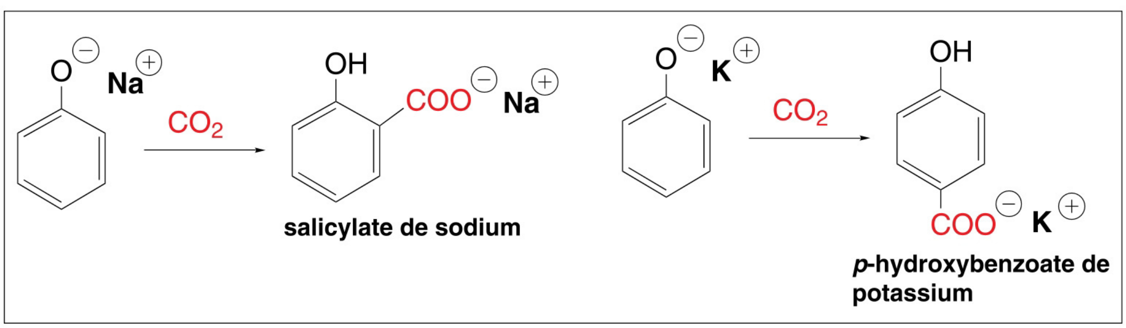


Schéma 8.313

Lorsque le phénate de sodium ou de lithium est chauffé avec l'anhydride carbonique sous pression (4 à 7 bars) à 100 °C, il se forme l'*ortho*-hydroxybenzoate de sodium (salicylate de sodium). La même réaction effectuée avec le phénate de potassium conduit au *para*-hydroxybenzoate de potassium (schéma 8.313). Les substituants électrodonneurs facilitent la réaction, et inversement pour les substituants électroattracteurs. Le mécanisme réel est assez mal connu. Toutefois deux propositions ont été faites.

La plus simple (schéma 8.314) consiste à envisager une forme limite du phénate qui attribue la charge négative à un carbone *ortho* du cycle. Cette charge attaque ensuite l'anhydride carbonique.

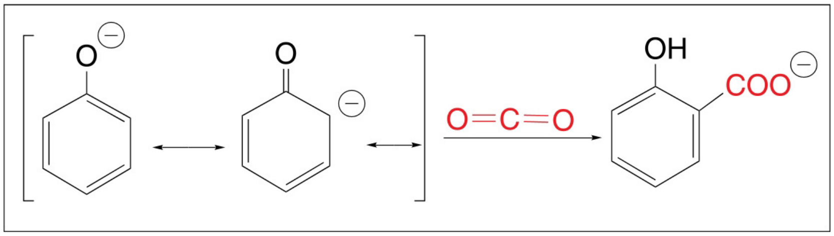


Schéma 8.314

La seconde proposition (schéma 8.315) correspond à une substitution électrophile aromatique *via* un complexe entre les deux réactifs. Dans le cas des phénates de sodium et de lithium, la structure du complexe place le groupe carbonyle en face du carbone cyclique *ortho*. L'attaque du carbone de C=O à faible densité électronique conduit au salicylate de sodium.

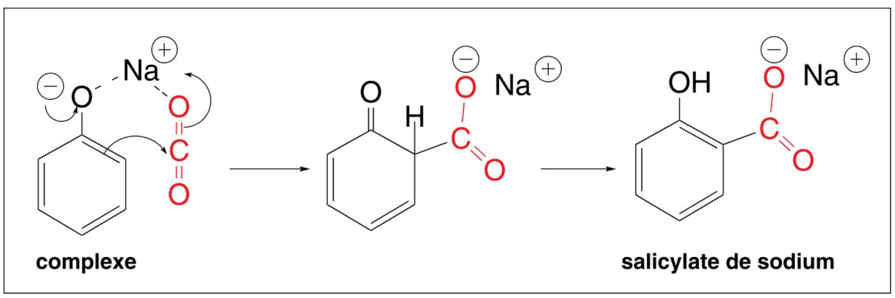


Schéma 8.315

Le phénate de potassium ne peut pas donner lieu à un complexe de structure analogue à celui du phénate de sodium pour des raisons de différence de volumes atomiques entre Na et K, ce qui pourrait expliquer l'attaque spécifique, dans ce cas, en position *para*.

Une modification de cette réaction due à *Marasse*, consiste à chauffer un mélange de phénol et de carbonate de potassium, de sodium, de rubidium ou de césium, sous haute pression à 170 °C. Les produits résultants sont uniquement carboxylés en position *para.*

8.4.1m – Décarboxylation des acides aromatiques

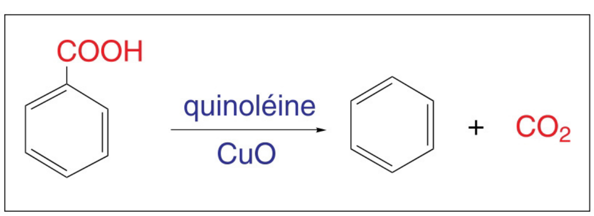


Schéma 8.316

Deux mécanismes différents expliquent la décarboxylation des acides arylcarboxyliques (schéma 8.316) selon qu'ils sont libres ou sous forme de sels.

Dans le premier cas (schéma 8.317), la réaction s'effectue en présence d'un acide fort comme l'acide sulfurique et le réactif électrophile est le proton. Il se forme un ion arènium qui perd le proton de COOH puis élimine une molécule d'anhydride carbonique pour donner finalement le benzène, dans le cas de l'acide benzoïque.

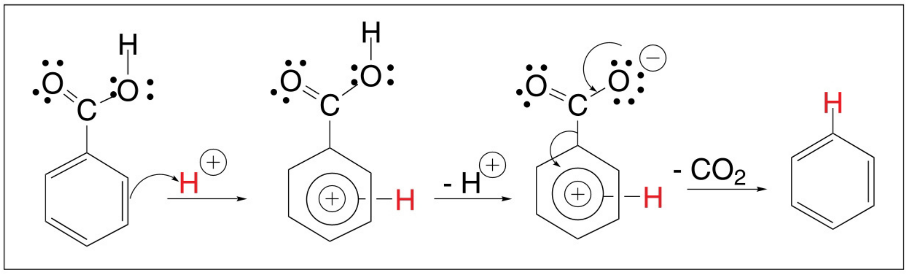


Schéma 8.317

Dans le second cas (schéma 8.318), mécanisme S_E1 (§ 8.4.2) le benzoate élimine une molécule d'anhydride carbonique par chauffage. Le carbanion qui est ainsi formé est attaqué par un proton du milieu pour donner finalement le benzène.

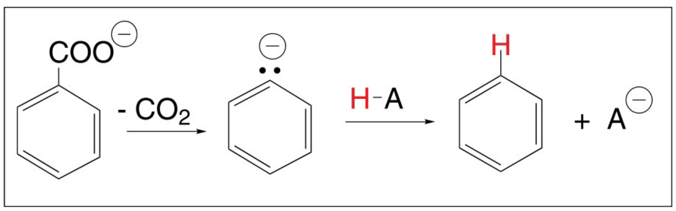


Schéma 8.318

En fait, la méthode la plus utilisée est le chauffage de l'acide libre en présence d'une base hétérocyclique, la quinoléine et d'un catalyseur, l'oxyde cuivreux ou un oxyde d'argent. Le mécanisme n'est pas connu.

8.4.1n – Réarrangement de *Fries* des esters phénoliques

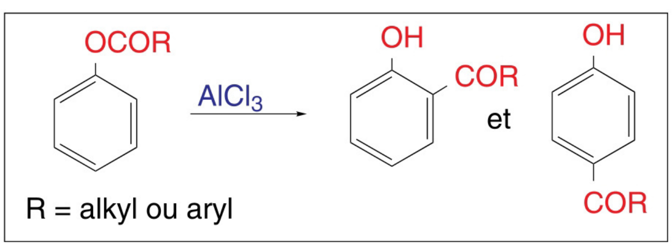


Schéma 8.319

Les esters phénoliques dérivés d'acides aliphatiques ou aromatiques, chauffés au dessus de 100 °C en présence d'un acide de *Lewis* comme $AlCl_3$, dans le nitrobenzène ou le chlorobenzène comme solvant, voire sans solvant, se réarrangent en *para* ou *ortho*-acylphénol

(schéma 8.319), c'est **le réarrangement de *Fries*** (1908). Le rapport *ortho*/*para* est fonction des conditions de la réaction. Les températures élevées privilégient les isomères *ortho,* et inversement pour les isomères *para.* Le solvant et la quantité d'acide de *Lewis* jouent aussi un rôle. Le mécanisme est mal connu : il pourrait être intra ou intermoléculaire, et seule, la formation d'un complexe entre $AlCl_3$ et l'ester en proportion 1/1 est reconnue.

Deux mécanismes proposés sont donnés dans le schéma 8.320, l'un intramoléculaire, et l'autre intermoléculaire.

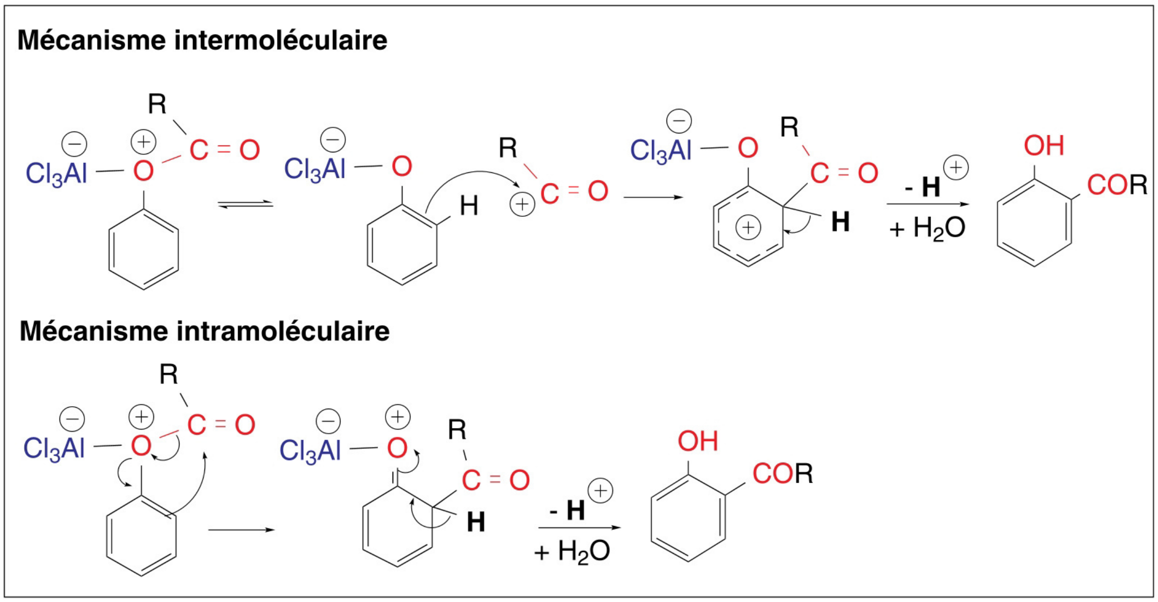


Schéma 8.320

8.4.2 – Mécanisme S_E1

Le mécanisme de substitution électrophile S_E1 ou substitution électrophile monomoléculaire est peu fréquent. On peut donner comme exemple classique la décarboxylation des acides aromatiques (schéma 8.317).

Lorsque le groupe Z n'est pas un groupe carboné, la présence d'une base forte est nécessaire. La première étape du mécanisme consiste en la formation d'un carbanion, qui réagit ensuite, dans une seconde étape, avec un électrophile du milieu pour donner le produit final.

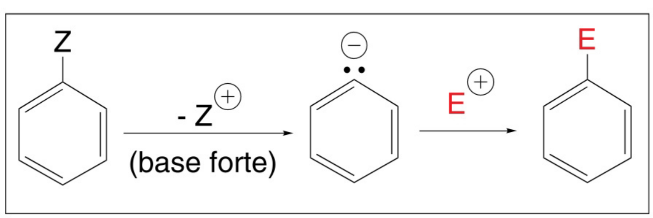


Schéma 8.321

8.5 Mécanisme de substitution radicalaire (rappel)

Ces réactions ont été présentées au paragraphe 6.11.5.d. Il s'agit, en particulier, de la chloration des alcanes ou des alkylbenzènes, sous rayonnement UV, à hautes températures ou en présence d'un initiateur radicalaire comme les peroxydes ou le tétraéthylplomb. La facilité de la chloration de CH suit l'ordre : carbone tertiaire > carbone secondaire > carbone primaire > méthane.

Avec le propène ou le cyclohexène, l'addition radicalaire du chlore est possible mais aussi la substitution d'un hydrogène. Il est intéressant de remarquer qu'à une température de 450 °C, seule, la substitution a lieu dans le cas du propène. Cela s'explique par le retrait d'un radical H• ce qui conduit à un radical allyle stable. L'addition de Cl• au propène à basse température fournit un radical peu stable, qui, par chauffage, est en équilibre avec le propène et le radical Cl• (schéma 8.322).

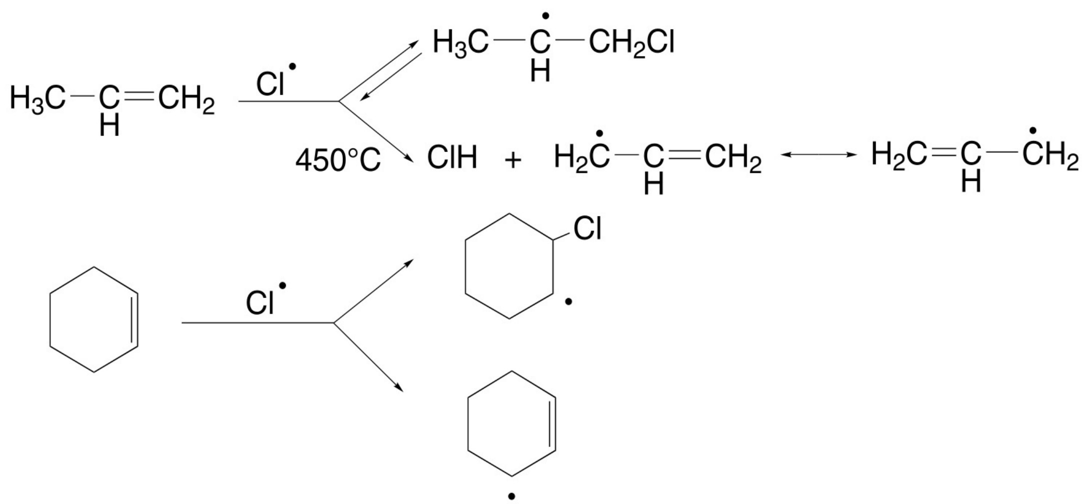


Schéma 8.322

La fluoration s'effectue sans initiateur et la réaction peut être explosive. La bromation est plus lente que la chloration et nécessite un initiateur. L'iodation des alcanes a lieu très rarement. Les halogénations radicalaires peuvent être effectuées par des réactifs comme le *N*-bromosuccinimide, l'hypochlorite de *t*-butyle, ou le chlorure de sulfuryle en présence d'un initiateur radicalaire.

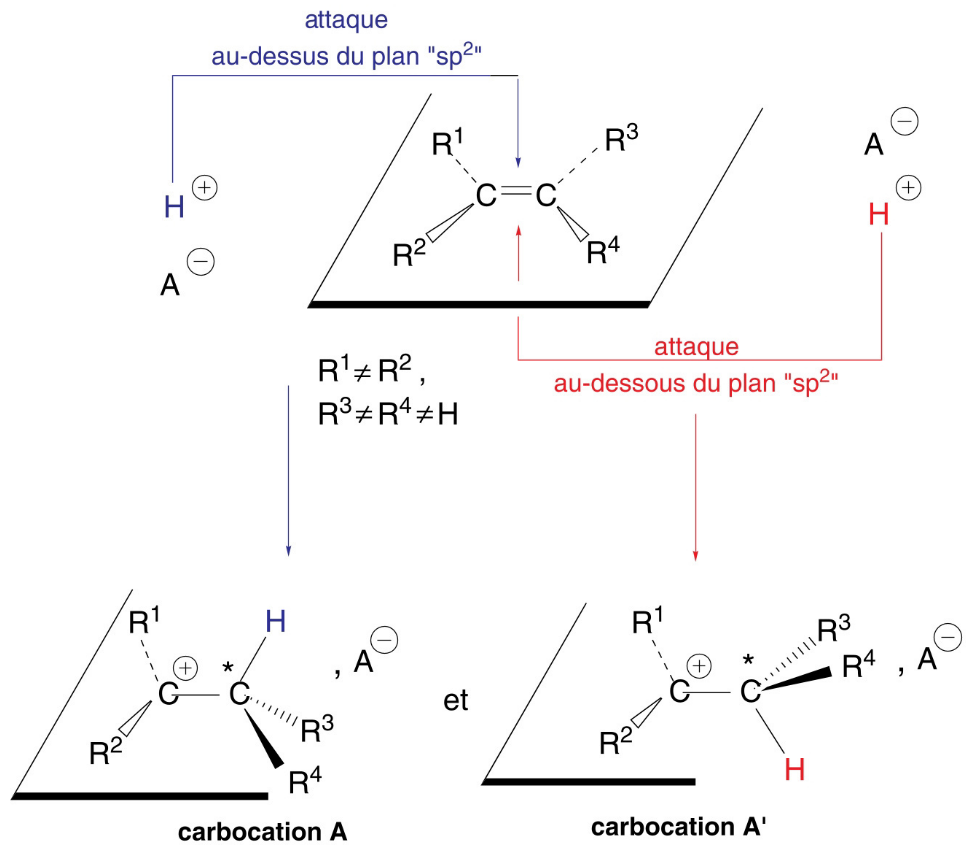
Chapitre 9

Les réactions d'addition sur les alcènes et alcynes

Sommaire :

(*) <u>*Note importante*</u> : les réactions d'additions sur les aldéhydes, cétones, esters, et nitriles α,β-insaturés sont présentés au chapitre 10 (réactions de *Michael*, en particulier).

Dans les réactions d'addition d'une molécule sur des doubles ou triples liaisons, les deux constituants d'un réactif (HX, H_2, X_2, ...) sont fixés à chacun des éléments qui constituent ces liaisons. Elles peuvent avoir lieu sur toutes les doubles et triples liaisons : alcènes et alcynes, mais aussi les groupes fonctionnels comme C=O, C=S, C=N- et C≡N.



Formation des carbocations énantiomères <u>les plus stables</u> donc les plus substitués en série aliphatique

note: *afin de différencier d'une part, les positions des groupes en avant et en arrière du carbone éthylènique dans le plan sp², et d'autre part, celles des groupes sur les carbones sp³dans l'espace, des signes différents ont été utilisés.*

Schéma 9.1

Dans le cas des alcènes, l'addition est le plus souvent électrophile car elle débute par l'addition d'une espèce électrophile comme le proton (schéma 9.1). Elle peut aussi être radicalaire, avec une première attaque de la double liaison par un radical libre comme Br•. Par contre, les additions sur les groupes fonctionnels indiqués ci-dessus correspondent dans la majorité des cas à des attaques nucléophiles du carbone, souvent catalysées par la présence d'un acide.

Il faut ajouter à ces additions électrophiles, nucléophiles ou radicalaires, celles des cétènes ou cyclopropanations (§ 6.14.2a), des nitrènes (§ 6.15.2a), les cycloadditions [2+3] de dipôles 1,3 (§ 6.16), et enfin les additions dites « péricycliques » comme la réaction de *Diels-Alder*, une addition 1,4, qui fait intervenir des diènes conjugués et des alcènes substitués, se faisant *via* un état de transition cyclique (§ 9.9).

9.1 Additions électrophiles

Les deux électrons de l'orbitale moléculaire π qui caractérise la double liaison ont un degré de liberté plus élevé que ceux qui forment l'orbitale moléculaire σ. C'est pourquoi, la liaison π est plus facilement polarisable que la liaison σ. Par ailleurs, une double liaison est un site nucléophile en raison de sa forte densité électronique (quatre électrons entre deux carbones). Cela explique une attaque facilitée pour les réactifs électrophiles $\mathbf{E}^+$, et le plus souvent, par le proton (comme dans le cas de HX). Il se forme d'abord un carbocation qui est ensuite attaqué par l'anion présent dans le milieu (X^-, dans le cas de HX) (schéma 9.2). Avant que l'attaque de l'anion s'effectue, le carbocation issu de l'addition du proton peut se réarranger, s'il est peu stable, en un carbocation plus stable, c'est alors ce dernier qui réagira avec l'anion.

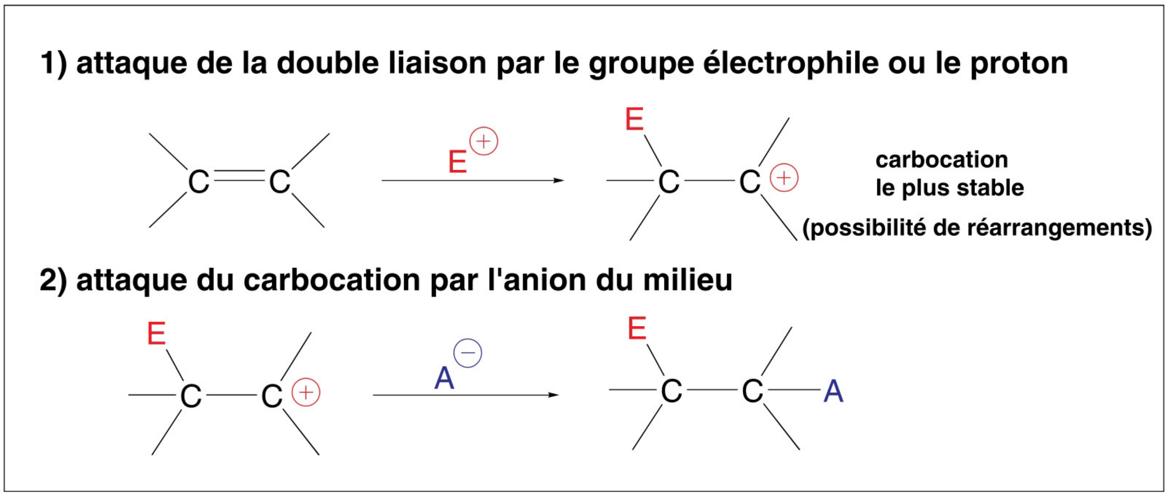


Schéma 9.2

La formation du carbocation est lente par rapport à l'attaque de l'anion. C'est donc la première étape de la réaction qui donne la vitesse globale de l'addition. L'attaque du proton (ou de $\mathbf{E}^+$) est **régiosélective** (**les alcènes dissymétriques conduisent majoritairement aux carbocations les plus stables thermodynamiquement**). La formation du carbocation est facilitée par la présence de groupes à effet $+I$ liés à l'un des deux carbones, car ils le stabilisent. Ainsi, la réaction avec le 2-méthylpropène, $(CH_3)_2C{=}CH_2$, est plus facile qu'avec l'éthylène $CH_2{=}CH_2$, car $(CH_3)_3C^+$ est plus stable que $CH_3CH_2{}^+$. Dans le cas de 1-haloalcène comme le bromoéthène ou bromure de vinyle, $BrCH{=}CH_2$, la présence du brome oriente l'addition du proton ce qui conduit à $BrCH^{(+)}$-CH_3 (en raison de l'effet $+M$ de Br). L'addition de 2 HX sur un alcyne -C≡C-conduit donc à un *gem*-dihalogénure $>CH_2$-$CX_2<$.

Sur les diènes conjugués (schéma 9.3), l'addition électrophile conduit à des produits d'addition-1,2, mais aussi, dans de nombreux cas, à des produits d'addition- 1,4 parfois majoritaires. L'addition de $\mathbf{E}^+$ se fait toujours sur un carbone éthylènique terminal afin que le carbocation résultant soit stabilisé par résonance.

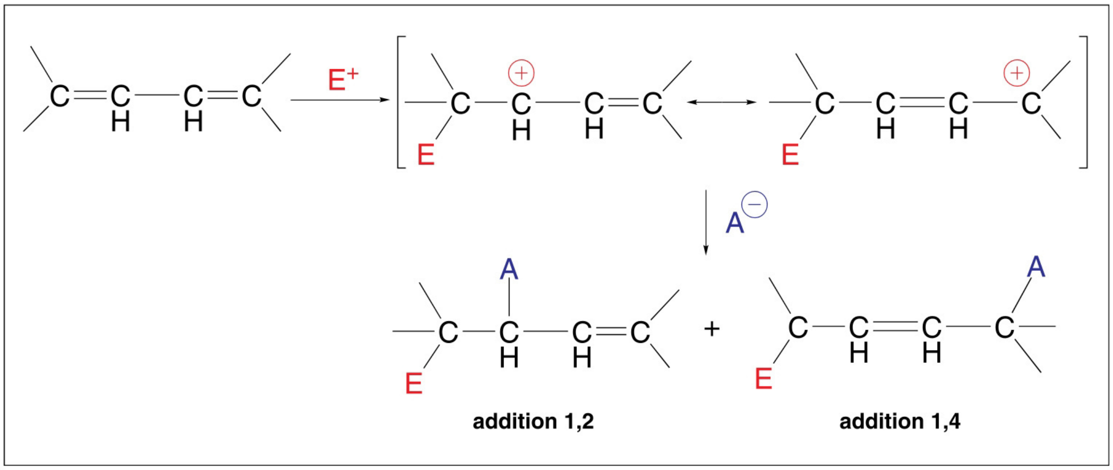


Schéma 9.3

La triple liaison des alcynes qui correspond à un site à forte densité électronique devrait laisser prévoir une plus facile attaque des réactifs électrophiles comparée à celle des alcènes, mais il n'en est rien, et c'est le contraire qui est observé. De nombreuses raisons sont données pour expliquer cette « anomalie ». La plus classique est liée à la plus faible distance qui sépare les carbones triplement liés par rapport à celle qui sépare les carbones doublement liés. L'attaque d'un réactif électrophile en devient plus difficile en raison de l'accès limité aux électrons π. Toutefois, l'addition d'halogénures d'hydrogène et l'hydratation en milieu acide se font à des vitesses comparables pour les alcènes et alcynes ayant des substituants de même nature.

Les réactions des réactifs nucléophiles avec les alcynes sont plus faciles que celles avec les alcènes.

9.1.1 – Acides halohydriques

9.1.1a – Sur les alcènes

Dans le cas d'une addition d'un acide halohydrique HX en milieu polaire sur un alcène ayant quatre groupes substituants différents, l'attaque de H^+ par dessus ou par dessous le plan « sp^2 » conduit à deux carbocations énantiomères en quantités égales (un racémique) (schéma 9.4).

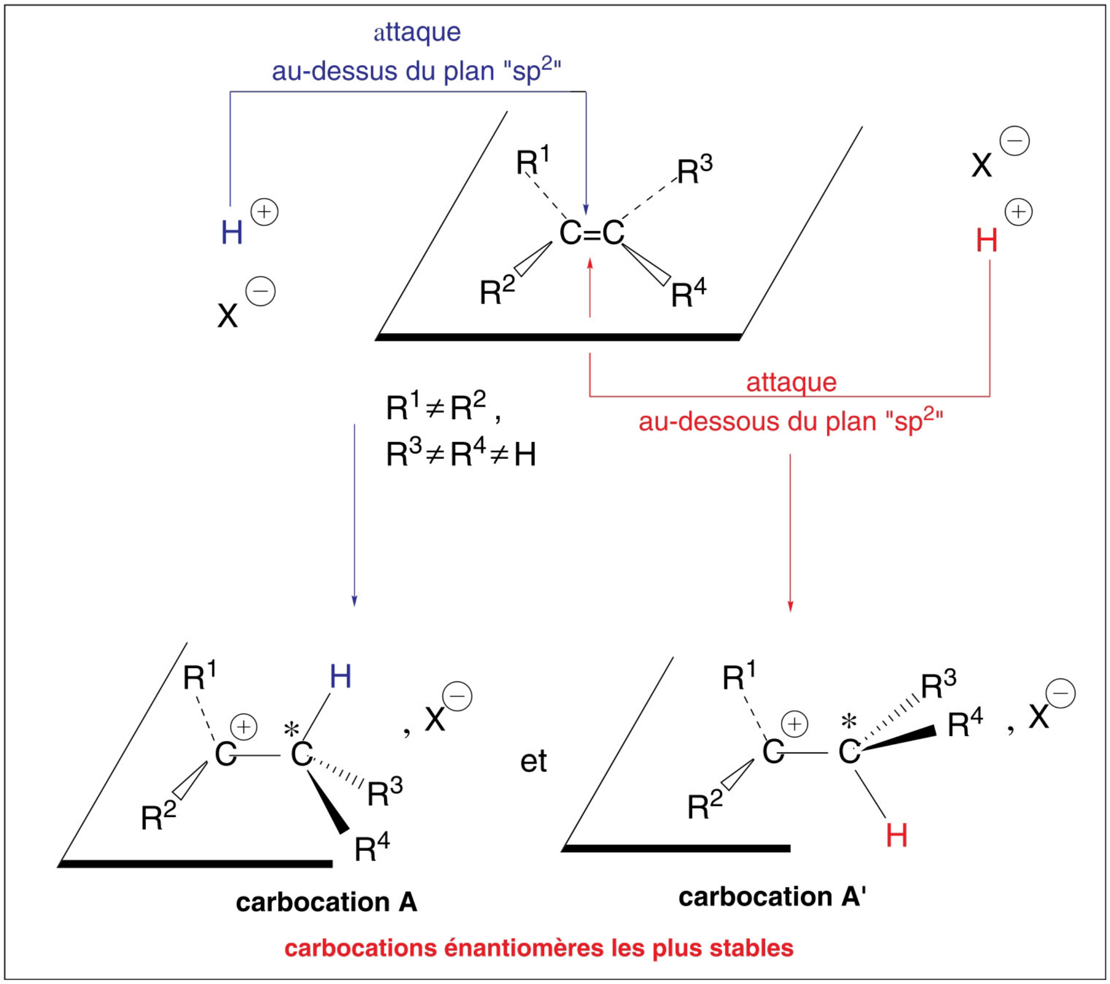


Schéma 9.4

Le carbocation étant plan, il peut, de même, être attaqué de part et d'autre de ce plan (schéma 9.5), ce qui conduit pour chaque carbocation énantiomère **A** et **A'** à deux diastéréoisomères, soit en tout quatre diastéréoisomères **AB** et **AB', A'B** et **A'B'** <u>si la nature des substituants permet la formation de deux carbones asymétriques et que des composés *méso* ne sont pas formés</u>. Ces diastéréoisomères, s'ils se forment, constituent alors un mélange de deux racémiques car **AB** et **A'B'** forment un couple d'énantiomères ainsi que **AB'** et **A'B**.

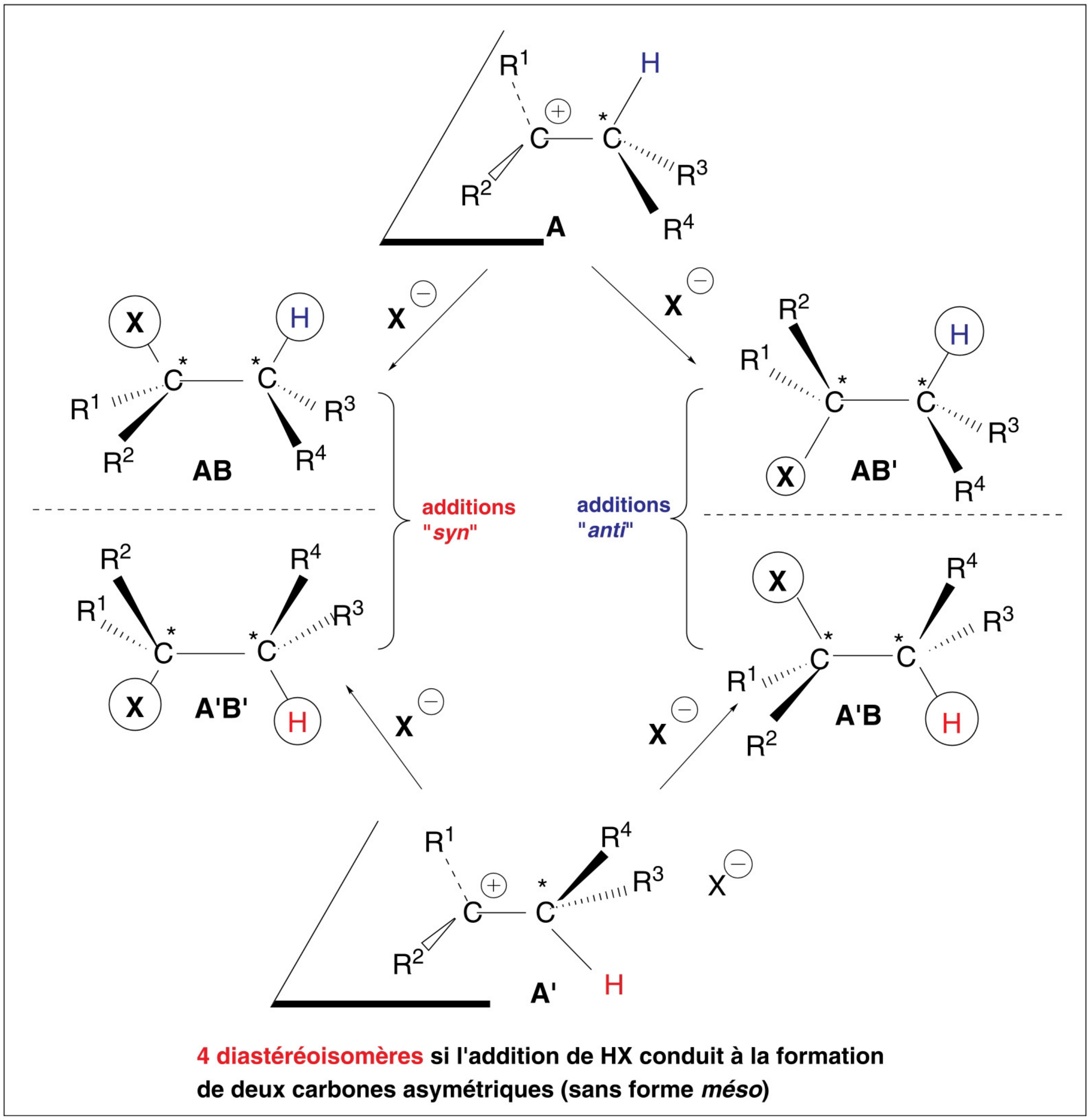


Schéma 9.5

Le couple d'énantiomères **AB** et **A'B'** est le résultat d'une addition ***syn*** (X et H occupent le même espace défini par le plan de l'alcène de départ) et le couple d'énantiomères **AB'** et **A'B** est le résultat d'une addition ***anti*** (X et H occupent chacun un des deux espaces définis par le plan de l'alcène de départ).

L'addition de HX sur un alcène est **régiosélective** mais **pas stéréospécifique** (tous les stéréoisomères d'additions *syn* et *anti* sont présents).

Dans le cas du 3-méthylhept-3-ène (schéma 9.6), les composés finaux ne possèdent qu'un seul carbone asymétrique. Il se forme un couple d'énantiomères en quantités égales, c'est un racémique. Cette réaction d'addition est donc encore régiosélective et non stéréospécifique.

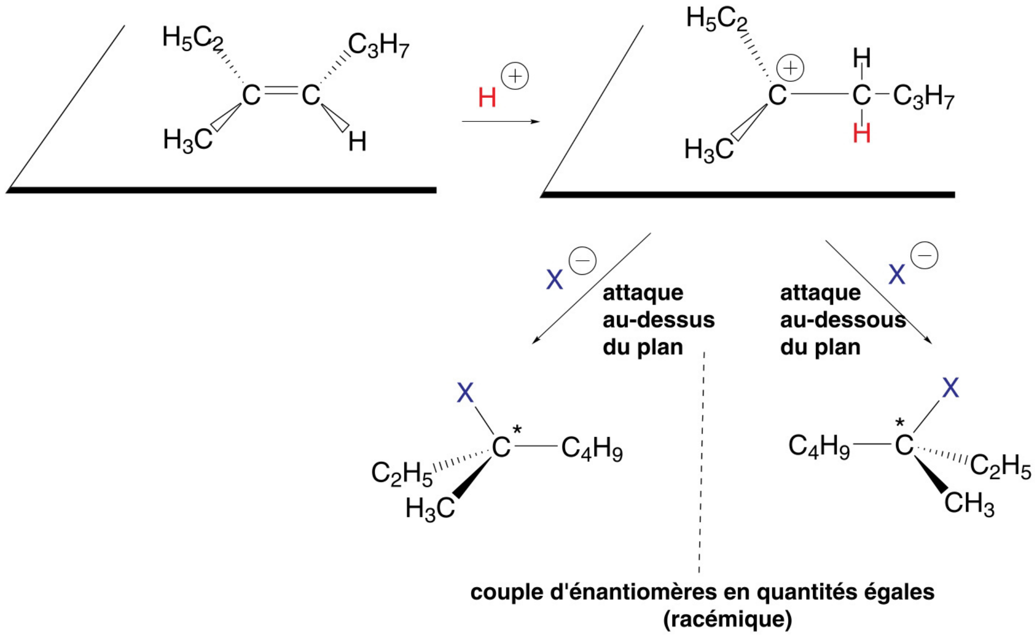


Schéma 9.6

Si on considère une molécule d'alcène ayant une formule de type **YZC=CYZ** où **Y** et **Z** représentent des groupes différents de H et X, cette molécule peut être *trans* ou *cis*.

Dans le cas d'une molécule *cis*, une addition *syn* de HX avec attaque de H^+ sur l'un ou l'autre des deux carbones éthyléniques (50 % sur chaque en raison de l'équivalence de ces carbones) conduira à un mélange en quantités égales de deux énantiomères (un racémique), de forme ***érythro*** (schéma 9.7).

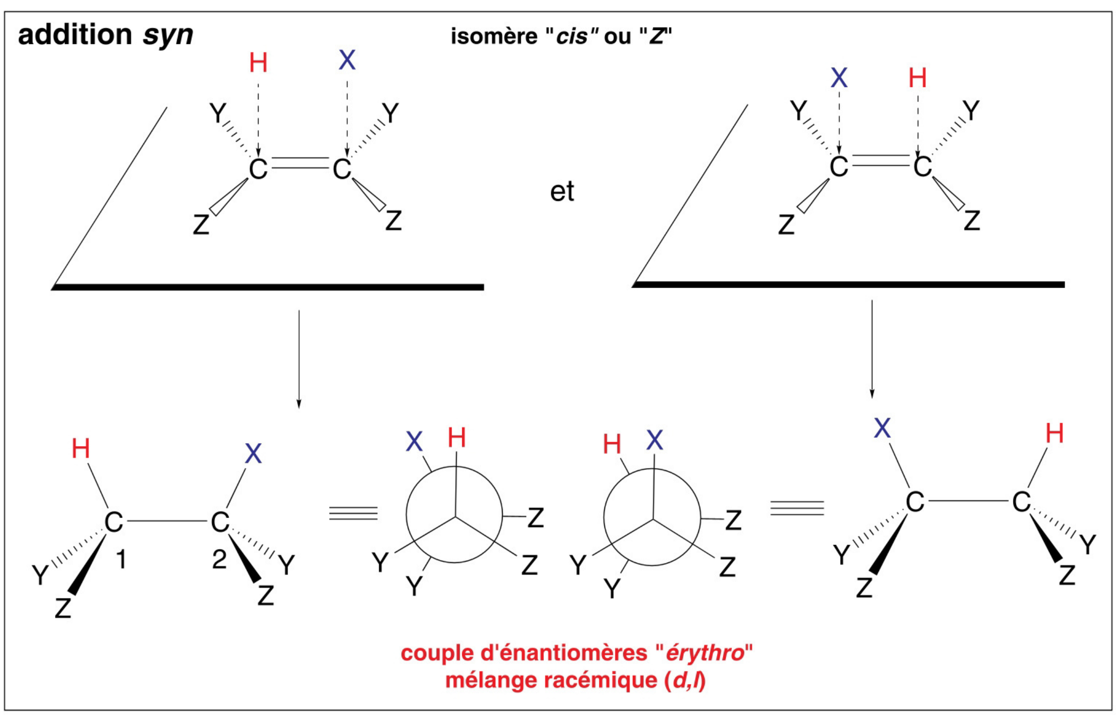


Schéma 9.7

L'addition *anti* sur l'isomère *cis* conduit à un mélange racémique d'énantiomères de forme ***thréo*** (schéma 9.8).

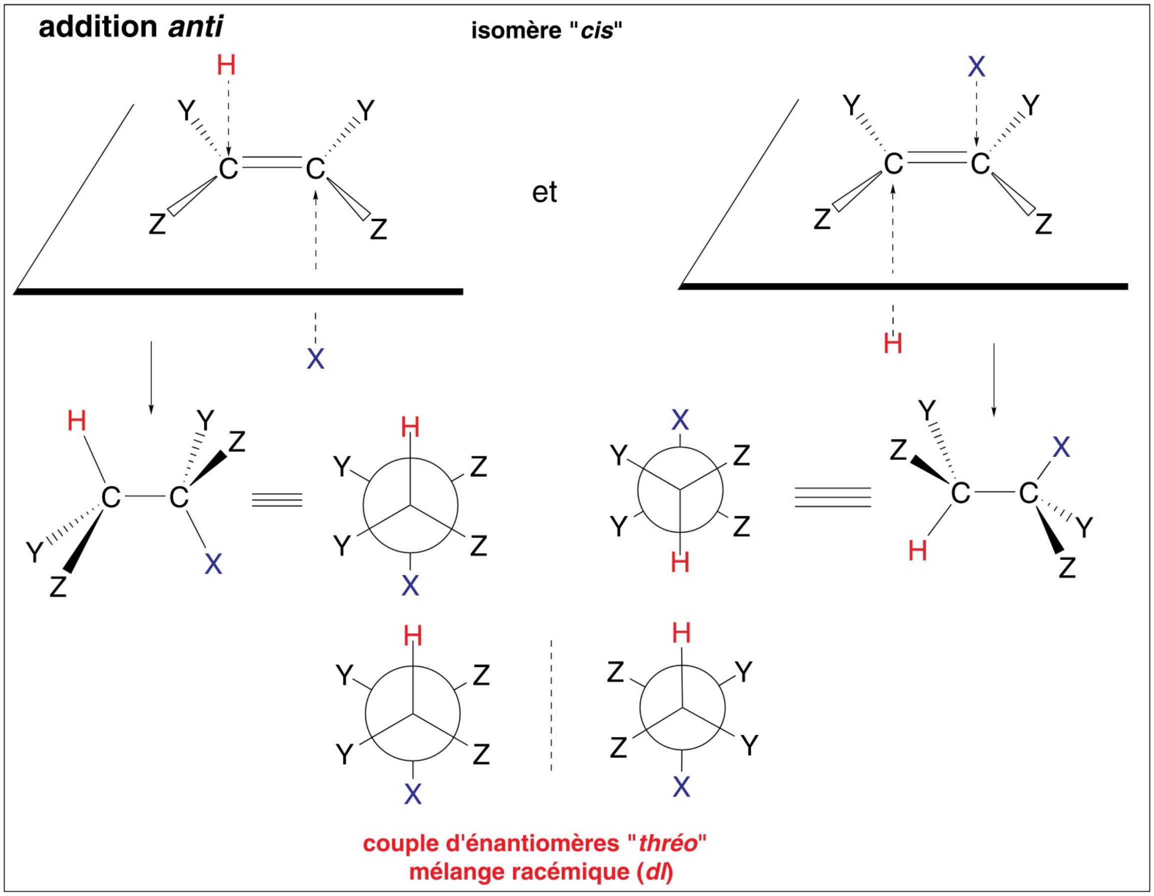


Schéma 9.8

L'addition *syn* sur l'isomère *trans* (schéma 9.9) conduit à un mélange racémique d'énantiomères ***thréo,*** et **l'addition *anti*** à un mélange racémique d'énantiomères de forme ***érythréo***.

Remarque : pour obtenir les deux énantiomères, il faut, dans ce cas, considérer les attaques au-dessus et au-dessous du plan « sp^2 » : les attaques inversées de H et X d'un même côté du plan « sp^2 » conduisent à un même stéréoisomère).

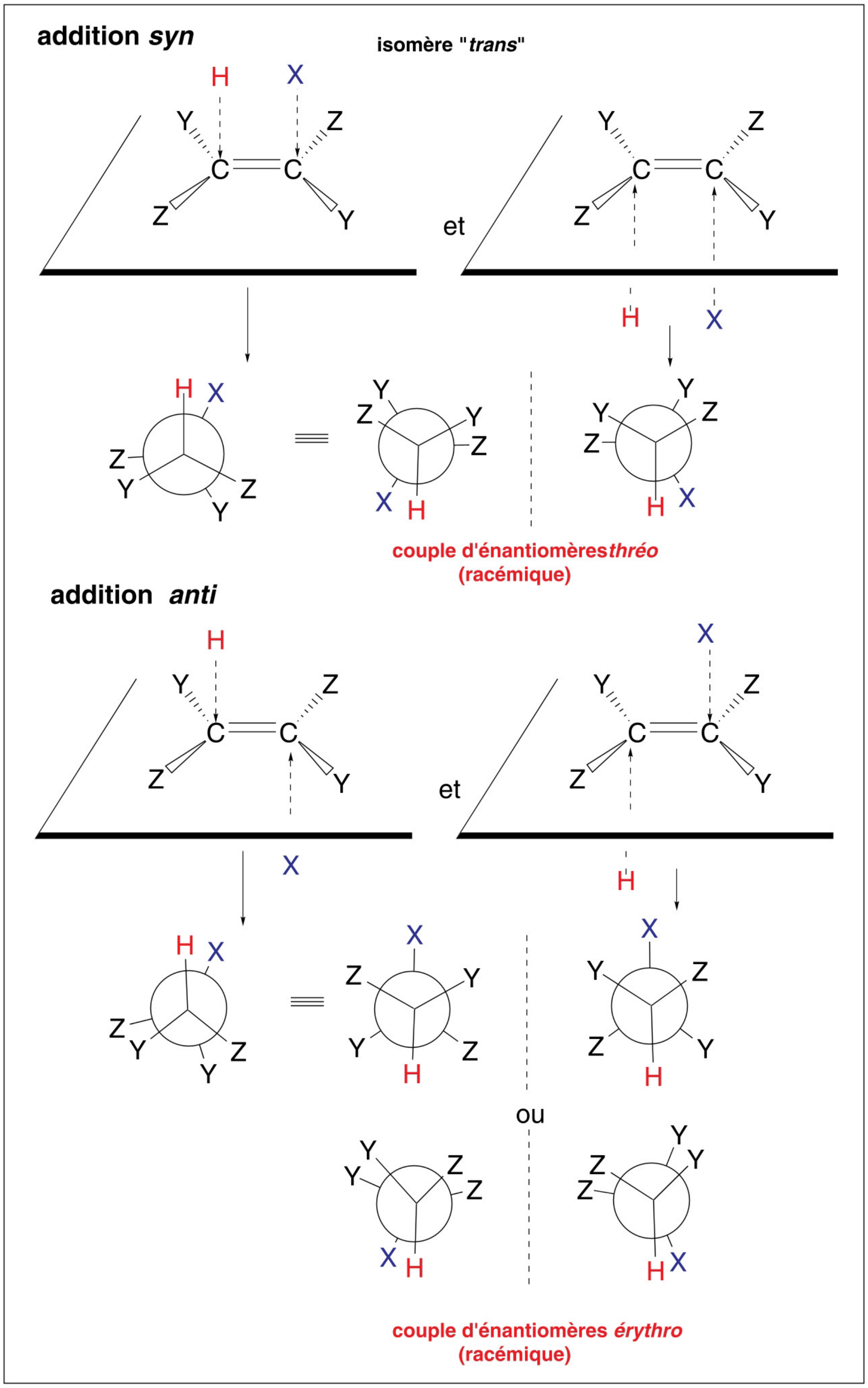


Schéma 9.9

En raison de la formation préférentielle du carbocation le plus stable (tertiaire > secondaire > primaire), l'addition de HX conduit par ce mécanisme d'addition <u>ionique</u>, uniquement aux halogénures les plus substitués dérivés d'alcènes, <u>c'est la règle de *Markovnikov*</u>.

D'une manière générale, lorsque les quatre groupes substituants d'une double liaison sont différents, et que la régioséléctivité de l'attaque du proton sur la double liaison est conservée, les additions *syn* et *anti* de HX sur les isomères *Z* et *E* conduisent à deux racémiques. S'il n'existe pas de régiosélectivité de l'attaque du proton en raison de la nature proche des groupes substituants (effets inducteurs ou mésomères équivalents), **quatre racémiques** sont susceptibles de se former.

Les acides HI, HBr, s'additionnent sur les alcènes à température ordinaire, par contre, HCl nécessite un chauffage. HI s'additionne très lentement. Bien que HF puisse être additionné à température ordinaire, cette réaction parfois violente est souvent effectuée avec le réactif polyfluorure d'hydrogène-pyridine ($(HF)_x$,C_5H_5N).

Dans la polymérisation des alcènes en présence d'une trace d'acide, il se forme en premier lieu un carbocation qui est ensuite attaqué par une nouvelle molécule d'alcène qui joue le rôle de nucléophile. Il en résulte un nouveau carbocation qui réagit de nouveau sur une troisième molécule d'alcène et ainsi de suite (voir carbocations § 6.11.4c).

Enfin, certains diènes sont susceptibles de se cycliser en présence d'un catalyseur acide, c'est le cas du 2,5-diméthyl-octa-2,6-diène qui se cyclise en un dérivé du cyclohexène (schéma 9.10).

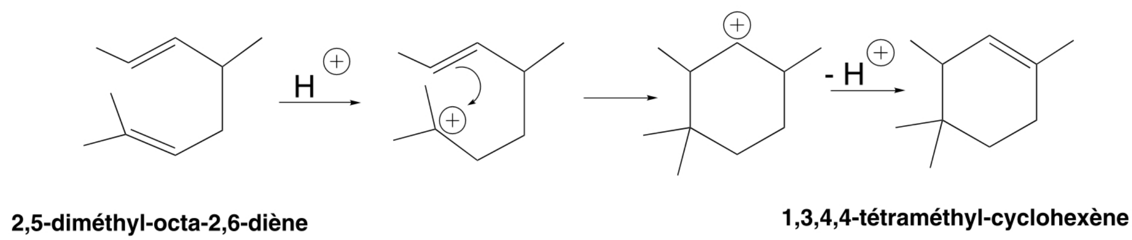


Schéma 9.10

C'est le même type de réaction qui permet le passage du **squalène** au **dammaradiènol** (schéma 9.11) dans la biosynthèse du cholestérol (précurseur des hormones stéroïdes). Dans ce cas, le squalène est d'abord époxydé par une enzyme. La catalyse acide permet l'ouverture du 2,3-époxyde avec création d'un carbocation **A**. Celui-ci déclenche quatre cyclisations. Le carbocation **B** qui en résulte perd un proton d'un groupe méthyle en position α avec création d'une double liaison.

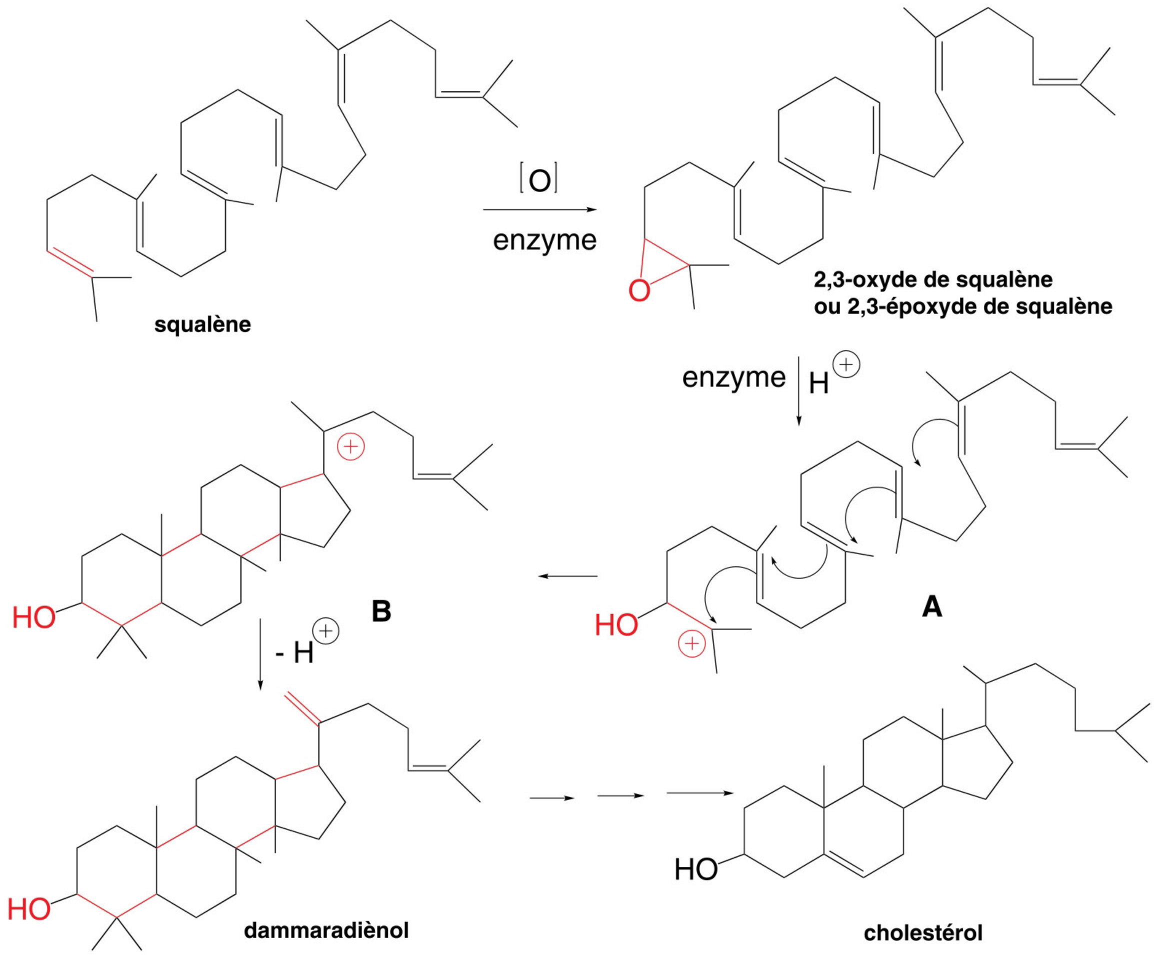


Schéma 9.11

9.1.1b – Sur les alcynes

L'addition d'un équivalent de HX sur un alcyne interne (schéma 9.12) conduit à un **(*Z*)-bromoalcène**. La réactivité des halogénures d'hydrogène est dans l'ordre : HI > HBr > HCl > HF, et ce dernier ne s'additionne que sous pression. La présence d'ion halogénure catalyse la réaction. Le but-2-yne fournit par addition de HBr, en présence d'ion bromure, le (*Z*)-2-bromobut-2-ène, le résultat de l'addition est donc « ***anti*** ». L'addition d'une seconde molécule de HX conduit à un dihalogénoalcane **géminé** selon un mécanisme régiosélectif qui suit la règle de *Markovnikov*. En effet, l'addition de H^+ sur le (*Z*)-2-bromoprop-2-ène pourrait créer deux carbocations isomères mais l'un d'eux est stabilisé par mésomérie, ce qui oriente la réaction. Dans le cas du but-2-yne, c'est le 2,2-dibromobutane qui est alors obtenu.

La réaction peut avoir lieu dans l'obscurité, mais la lumière et les halogénures métalliques la catalysent.

Sur **un alcyne terminal** comme le propyne, la réaction est rarement arrêtée après l'addition d'une seule molécule de HX et le résultat est un mélange d'halogénoalcène et de dihalogénoalcane géminé.

L'acétylène additionne HCl par barbotage, à 65 °C, en présence d'ions mercuriques, dans une solution d'acide diluée, pour produire le chlorure de vinyle, $ClCH{=}CH_2$, dont la polymérisation industrielle fournit le polychlorure de vinyle (PVC).

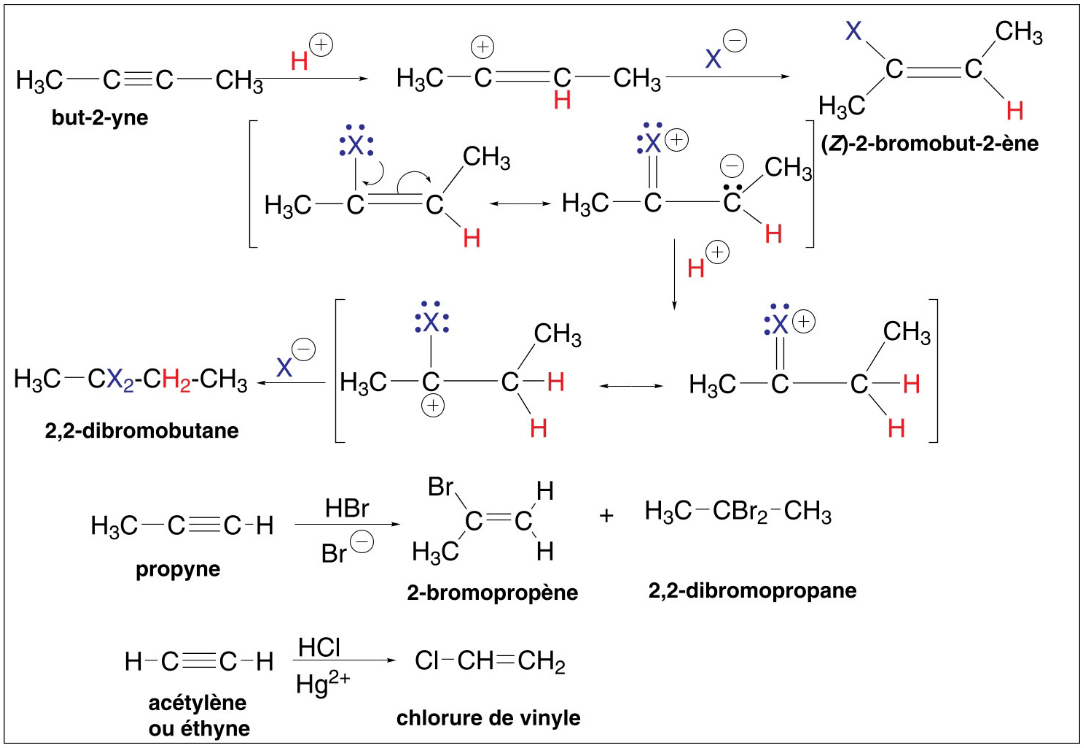


Schéma 9.12

Une polymérisation de l'acétylène par barbotage dans une solution de chlorure cuivreux et de chlorure d'ammonium conduit au vinylacétylène, CH_2=CH-C≡CH, puis au divinylacétylène CH_2=CH-C≡C-CH=CH_2.

Des polymérisations en composés cycliques sont obtenues par chauffage. Le benzène en est le résultat à partir de trois molécules, mais il est possible d'obtenir aussi le cyclooctatétraène, à partir de quatre molécules.

9.1.1c – Sur les cétènes

Les cétènes sont capables d'additionner une molécule HX pour fournir des chlorures d'acides, en milieu anhydre. En présence d'eau et d'acide minéral, ils sont transformés en acides (schéma 9.13).

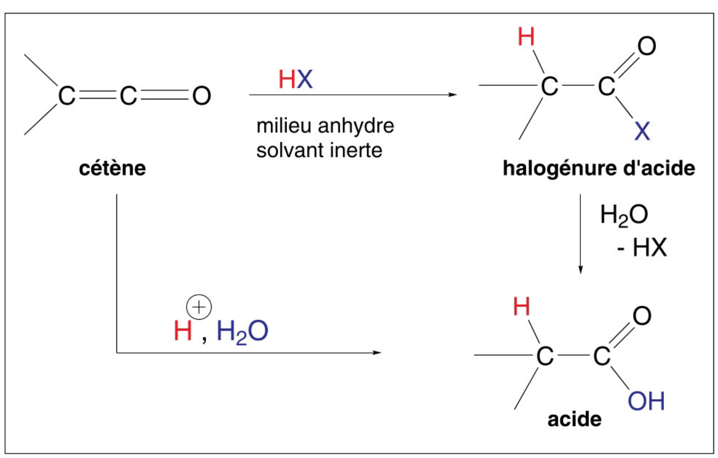


Schéma 9.13

9.1.2 – Hydratations en milieu acide

9.1.2a – Des alcènes

Il est important de remarquer que le carbocation intermédiaire formé dans l'addition d'un acide sur les alcènes est susceptible de donner lieu à toutes les réactions classiques de cette entité chimique (§ 6.11.4) et, en particulier, réagir avec le milieu s'il est nucléophile, comme l'eau, ou avec des anions en solution. C'est la base d'une hydratation des alcènes qui représente une synthèse importante des alcools (schéma 9.14). En effet, l'addition d'acide sulfurique à un alcène produit un sulfate acide d'alkyle. Dans l'eau, le carbocation intermédiaire réagit avec ce nucléophile pour former un alcool. L'acide sulfurique est choisi dans cette réaction en raison du caractère nucléophile faible de l'anion HO_3SO^- qui ne peut pas entrer en compétition avec l'eau.

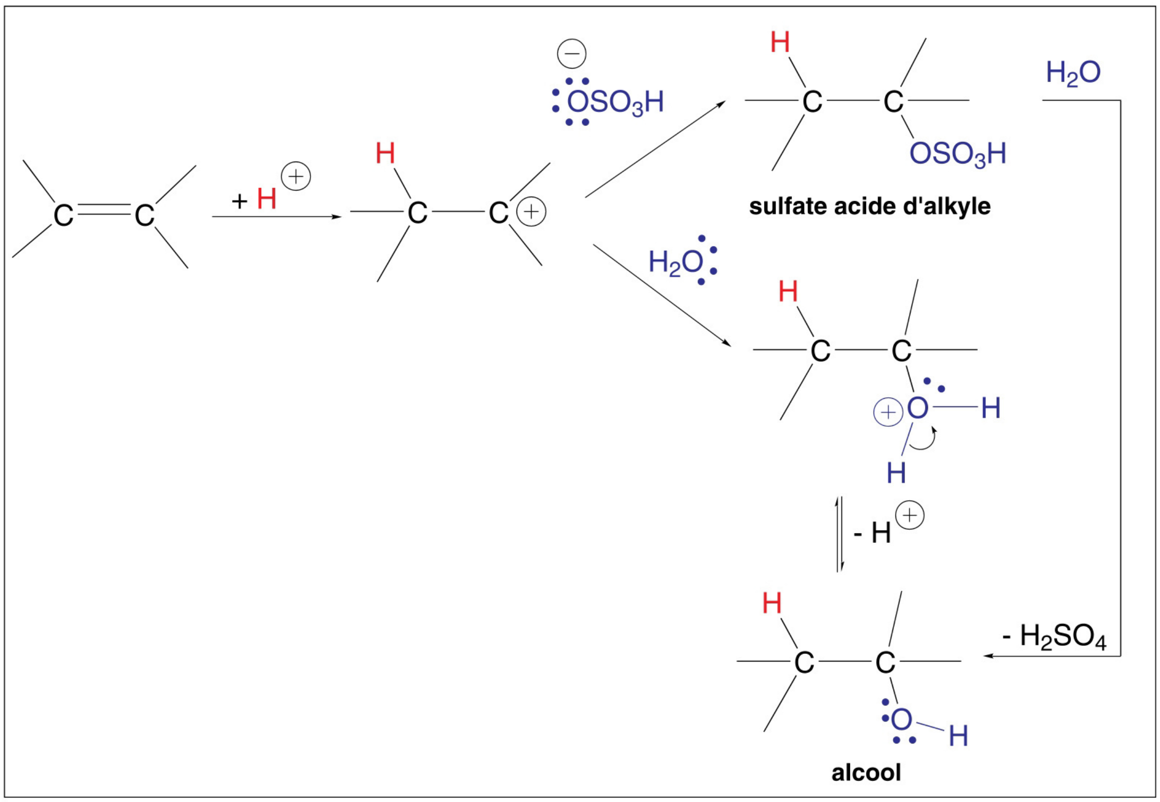


Schéma 9.14

9.1.2b – Des alcynes

Lorsque l'acétylène est mis à barboter dans une solution diluée d'acide sulfurique en présence de sulfate mercurique à 60 °C, il additionne une molécule d'eau pour donner l'éthanal ou acétaldéhyde. Dans cette réaction (schéma 9.15), c'est, en fait, l'ion mercurique Hg^{2+} qui est très important, car il forme d'abord un complexe avec l'acétylène. L'eau attaque ce dernier (substitution S_N2) et, en présence de l'acide sulfurique, un énol est produit, qui, par tautomérie, conduit à l'éthanal. Cette réaction peut être appliquée à des alcynes internes avec obtention dans ce cas de cétones. Cette réaction est aussi applicable à des éthers et thioéthers acétylèniques et aux ynamines. Dans ces cas, l'ion mercurique n'est pas utile.

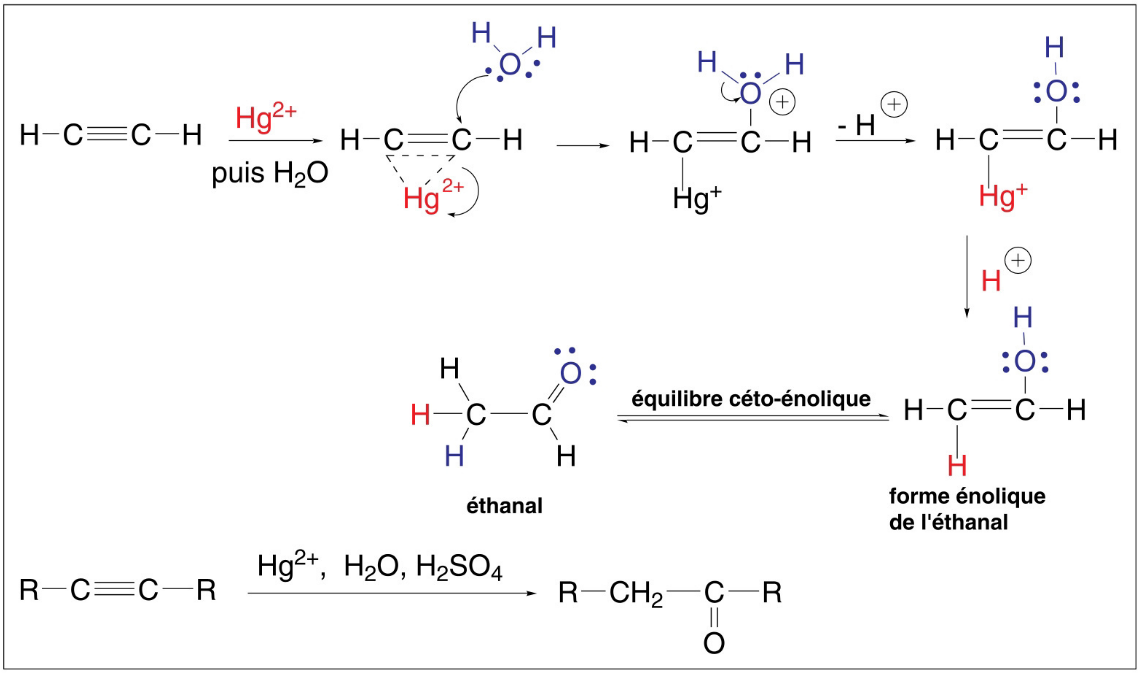


Schéma 9.15

9.1.3 – Acides cyanhydrique et acétique sur l'acétylène

L'acétylène additionne le cyanure d'hydrogène (ou acide cyanhydrique) en présence de chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique dilué. Il en résulte le cyanure de vinyle ou acrylonitrile qui est utilisé dans la préparation d'un caoutchouc synthétique, le ***Buna N***, copolymère à usage industriel, d'acrylonitrile et de butadiène.

Note : la préparation industrielle de l'acrylonitrile s'effectue par chauffage d'un mélange de propène, d'ammoniac, et d'oxygène en présence d'un catalyseur constitué d'oxydes de molybdène, de cobalt et d'aluminium.

L'acétylène peut aussi additionner une molécule d'acide acétique en présence d'ions mercurique Hg^{2+} pour former l'acétate de vinyle, lequel réagit avec une nouvelle molécule d'acide acétique pour donner l'éthylidène diacétate. C'est donc un mélange qui est obtenu dans la réaction avec l'acétylène (schéma 9.16).

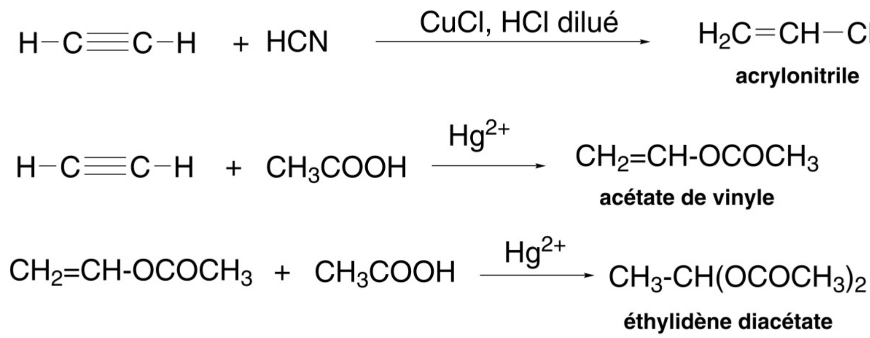


Schéma 9.16

9.1.4 – Halogènes et acide hypohalogéneux

9.1.4a – Sur les alcènes

L'addition du **brome** sur les alcènes constitue un autre exemple d'addition électrophile. L'addition des autres halogènes est plus difficile ou complexe.

Le **fluor** a une réaction violente avec les alcènes qui peut conduire à la coupure de la liaison entre carbones ou la destruction d'autres fonctions de la molécule. La fluoration de quelques alcènes est effectuée à basse température (–78 °C) par du fluor dilué dans de l'azote ou de l'argon dans un solvant inerte. Dans ces réactions, on remplace souvent le fluor par le florure de xénon, XeF_2.

L'**iode** s'additionne, mais la réaction est réversible.

Le **chlore** se conduit le plus souvent comme le brome mais la stéréochimie de son addition est plus complexe.

Losqu'une molécule de brome est additionnée à un alcène dans le tétrachlorure de carbone, l'acide acétique ou le méthanol, une interaction à caractère réversible a lieu entre les deux molécules (schéma 9.17). En s'approchant de la double liaison, la molécule de brome subit l'action des électrons π (effet de champ) et un dipole induit en résulte : les deux atomes de brome portent chacun une charge partielle, de signes opposés. Une interaction avec les électrons π conduit à **un complexe π**. Il se transforme ensuite, **selon une réaction irréversible**, en un **ion cyclique bromonium**. L'attaque de cette entité cyclique positive par l'ion bromure Br^- présent dans le milieu ne peut pas s'effectuer du côté du brome cyclique en raison de la gêne stérique causée par son important volume atomique. L'ion bromure Br^- attaque donc du **côté opposé** au brome de l'ion bromonium (c'est une réaction de substitution de type S_N2, avec, pour groupe sortant, l'atome de brome de l'ion cyclique § 8.1.2) : le résultat en est la formation d'un dérivé α-dibromé selon **une addition *anti* de brome** pour l'alcène, dans le cas général. C'est donc dans **la majorité des cas,** une addition **stéréosélective**.

Toutefois, il est possible qu'il existe une addition *syn :* le rapport *syn* / *anti* est fonction de la stabilité relative de l'ion cyclique bromonium. S'il est peu stable, un carbocation acyclique qui résulte de l'ouverture du cycle est alors formé ce qui permet à la fois les additions *syn* et *anti.*

La polarisation de la molécule de brome et la formation de l'ion cyclique bromonium sont les étapes les plus lentes de la bromation. Elles définissent la vitesse de la réaction totale.

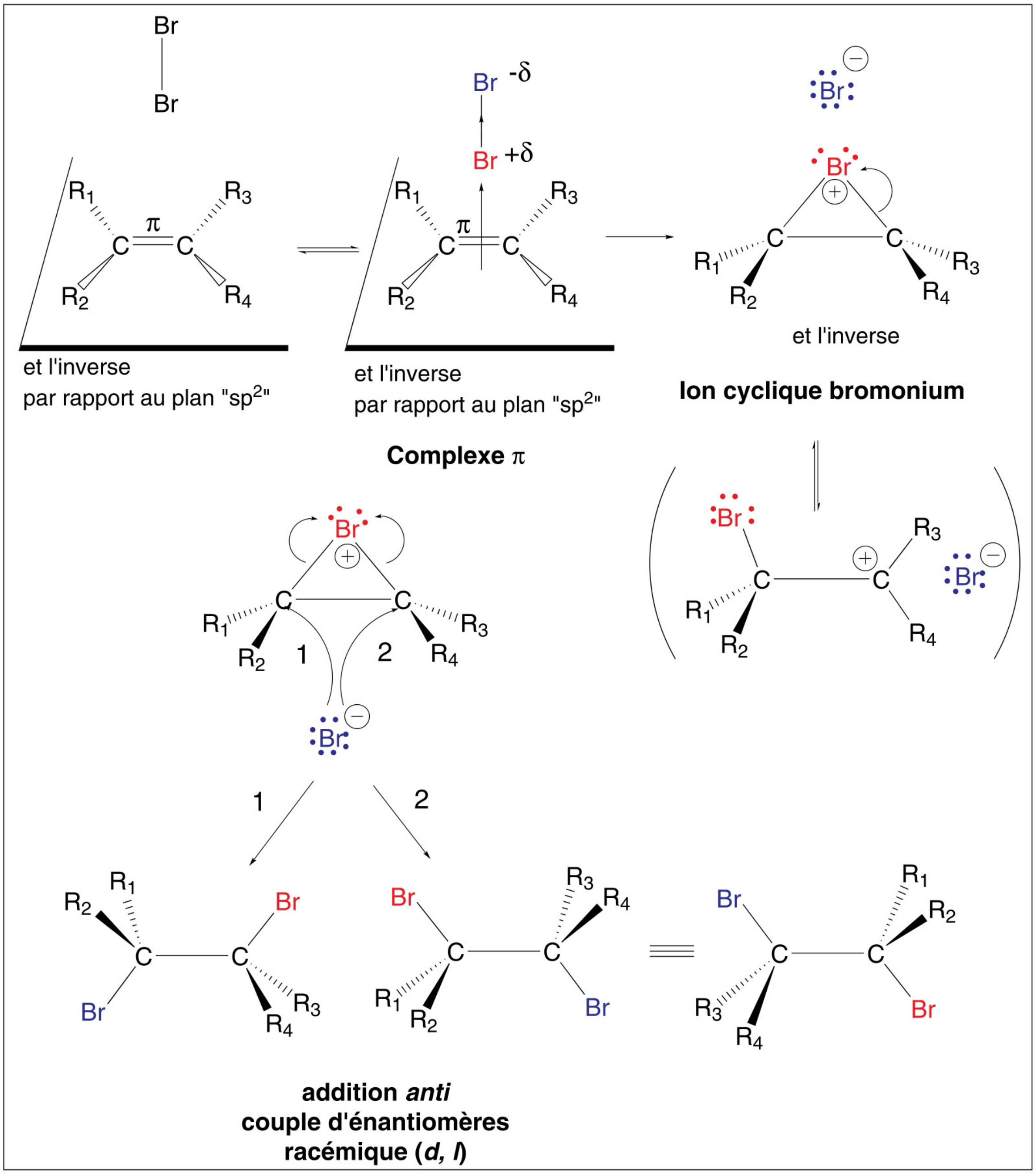


Schéma 9.17

Si la réaction d'un halogène (Cl_2, Br_2 ou I_2) avec un alcène est réalisée en présence d'un nucléophile comme l'eau (ce qui est l'équivalent d'un acide hypohalogéneux, HO^-, X^+), ou des anions minéraux comme l'ion nitrate NO_3^- en forte concentration (supérieure à celle de X^-), **la seconde partie de l'addition fait intervenir ce nucléophile à la place de l'ion halogénure**, et divers produits peuvent être préparés.

L'action du brome sur l'éthylène en présence d'ions chlorures produit à la fois le composé de l'addition normale de Br_2, le 1,2-dibromoéthane, et un composé qui résulte de l'attaque de Cl^-, à la place de Br^-, sur l'ion cyclique bromonium, le 1-bromo-2-chloroéthane (schéma 9.18 **(A)**).

L'ouverture du cycle halonium (ou halogénium) est régiosélective comme le montre la réaction du 2-méthylpropène en présence de brome dans l'eau **(B)** qui conduit à une **bromhydrine**. Elle résulte de l'ouverture de l'ion bromonium par attaque d'une molécule d'eau sur le carbone le plus substitué du cycle, celui qui, en cas d'ouverture de celui-ci, fournirait le carbocation le plus stable.

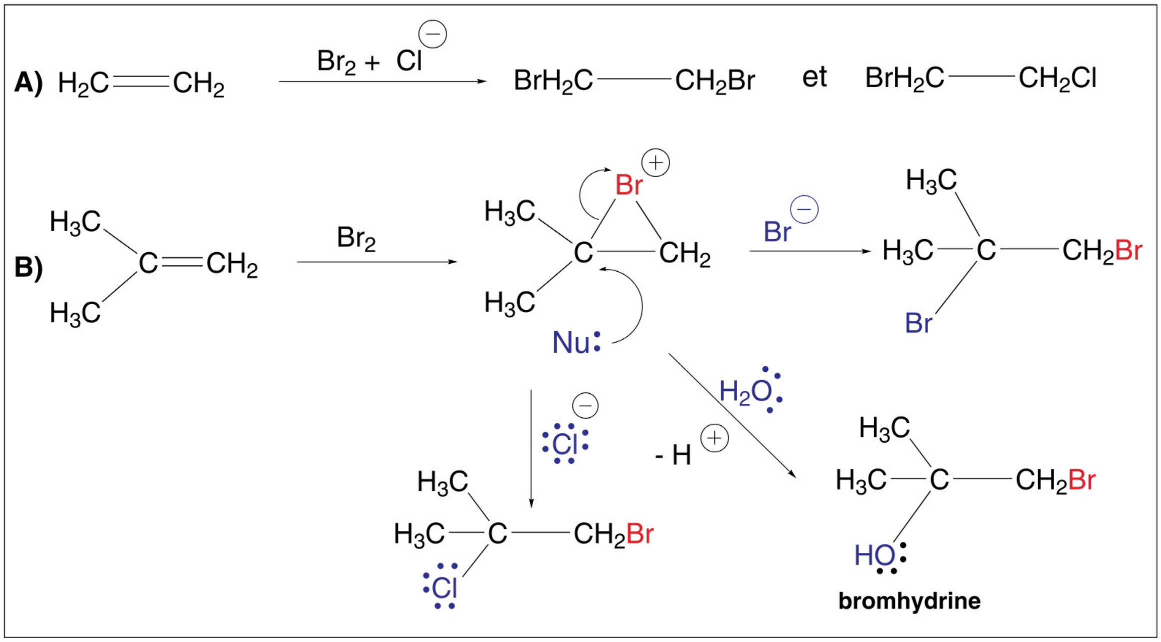


Schéma 9.18

Des composés comme le chlorure de brome, BrCl, le chlorure d'iode ICl, ou le bromure d'iode, IBr, permettent des additions sur les alcènes. C'est l'atome d'halogène le moins électronégatif qui débute la réaction pour former l'ion cyclique halonium. Dans le cas de BrCl, c'est l'atome de brome qui forme cet ion et le chlore intervient comme anion (schéma 9.19).

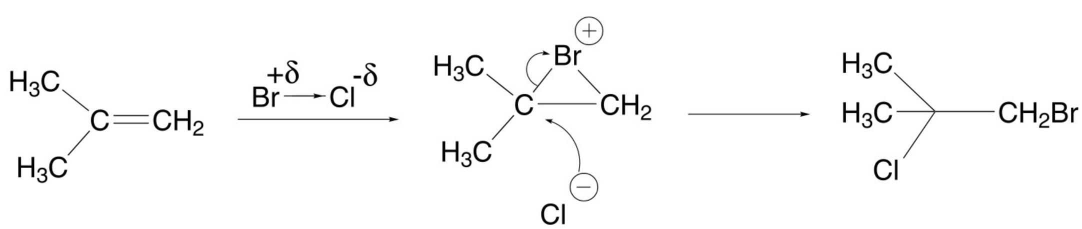


Schéma 9.19

9.1.4b – Sur les alcynes

L'addition du brome (ou du chlore) sur un alcyne suit un mécanisme semblable à celui des alcènes avec la formation d'ion ponté bromonium (schéma 9.20). Relativement aux alcènes, celui-ci est plus difficile à former, en raison de la plus faible distance séparant les carbones triplement liés comparée à celle des carbones doublement liés, ce qui entraîne une plus grande rétention des électrons π.

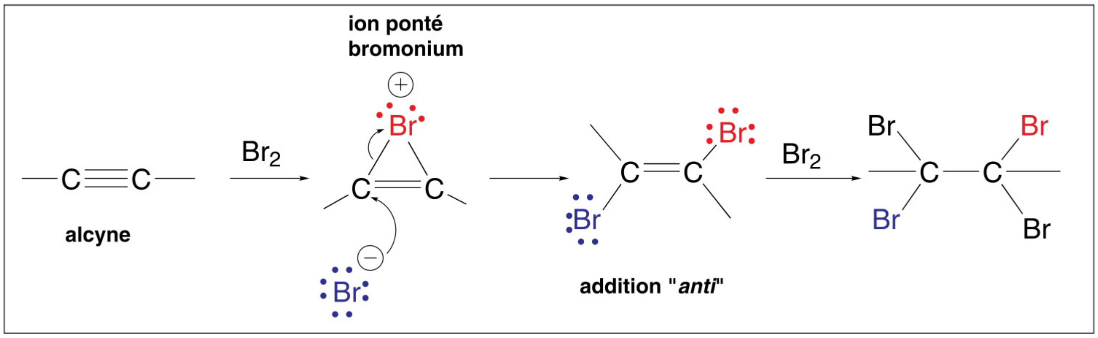


Schéma 9.20

La structure électronique de l'ion ponté bromonium dérivé des alcynes est différente de celle dérivée des alcènes car le cycle, dans le cas des alcynes, est plus fortement tendu comparé à celui dérivé des alcènes, ce qui suppose une énergie interne plus élevée, donc une structure plus instable et plus difficile à créer. C'est une raison supplémentaire à la difficulté de cette addition. La structure électronique de cet ion ponté bromonium fait aussi apparaître une délocalisation de quatre électrons, deux apportés par Br^+, et deux électrons π : les systèmes cycliques qui ont 4n électrons délocalisés, comme le cyclobutadiène, sont très instables et dits **antiaromatiques** (§ 5.6.10). Ils sont donc très difficile à former.

L'addition s'effectue le plus souvent dans l'acide acétique, en présence d'ions Br^- (fournis par LiBr).

L'addition est **stéréospécifique « *anti* »** ce qui correspond au résultat observé aussi pour les alcènes. Pour les alcynes simples, le (*E*)-dibromoalcène vicinal peut additionner une nouvelle molécule de brome pour former un tétrabromoalcane.

L'addition du chlore à l'acétylène peut conduire à une explosion. Certains catalyseurs métalliques permettent de l'éviter.

L'iodation de l'acétylène s'effectue dans l'éthanol et s'arrête après une seule addition de I_2 ((*E*)-1,2-diiodoéthylène).

Note : l'addition d'iode à l'acétylène dans l'ammoniac liquide ne donne pas lieu à une addition mais à une substitution des hydrogènes ce qui conduit au diiodo-acétylène I-C≡C-I.
Le dichloro-acétylène Cl-C≡C-Cl résulte de l'action d'une solution d'hypochlorite de sodium sur l'acétylène, à l'obscurité.
Ces réactions sont dues à l'acidité des hydrogènes portés par l'acétylène.

L'acétylène additionne successivement deux équivalents d'acide hypochloreux pour former le composé instable, $Cl_2CHCH(OH)_2$, lequel élimine une molécule d'eau pour conduire au dichloroacétaldéhyde, Cl_2CHCHO. Il s'oxyde très facilement en acide dichloroacétique, $Cl_2CHCOOH$.

9.1.5 – Autres additions électrophiles

9.1.5a – Alcools et phénols

L'addition d'alcools ou de phénols sur les alcènes s'effectue en milieu acide ou basique. Dans le premier cas, il s'agit d'une addition électrophile (schéma 9.21, **A**). Il se forme d'abord un carbocation qui réagit avec le nucléophile du milieu, l'alcool ou le

phénol pour former un éther protoné. La perte du proton libère l'éther. **L'addition suit la règle de *Markovnikov***, avec le groupe OR sur le carbone le plus substitué. Les alcools primaires sont plus réactifs que les alcools secondaires et tertiaires. La réaction est facilitée si le carbocation intermédiaire est très stable (tertiaire).

Dans le second cas, sous l'action d'une base forte **(B)**, il se forme un anion alcoolate qui s'additionne selon un mécanisme semblable à celui de la réaction de *Michaël* (§ 9.2). Il faut que le composé éthylénique soit substitué par des groupes électroattracteurs. Les phénols donnent des réactions semblables.

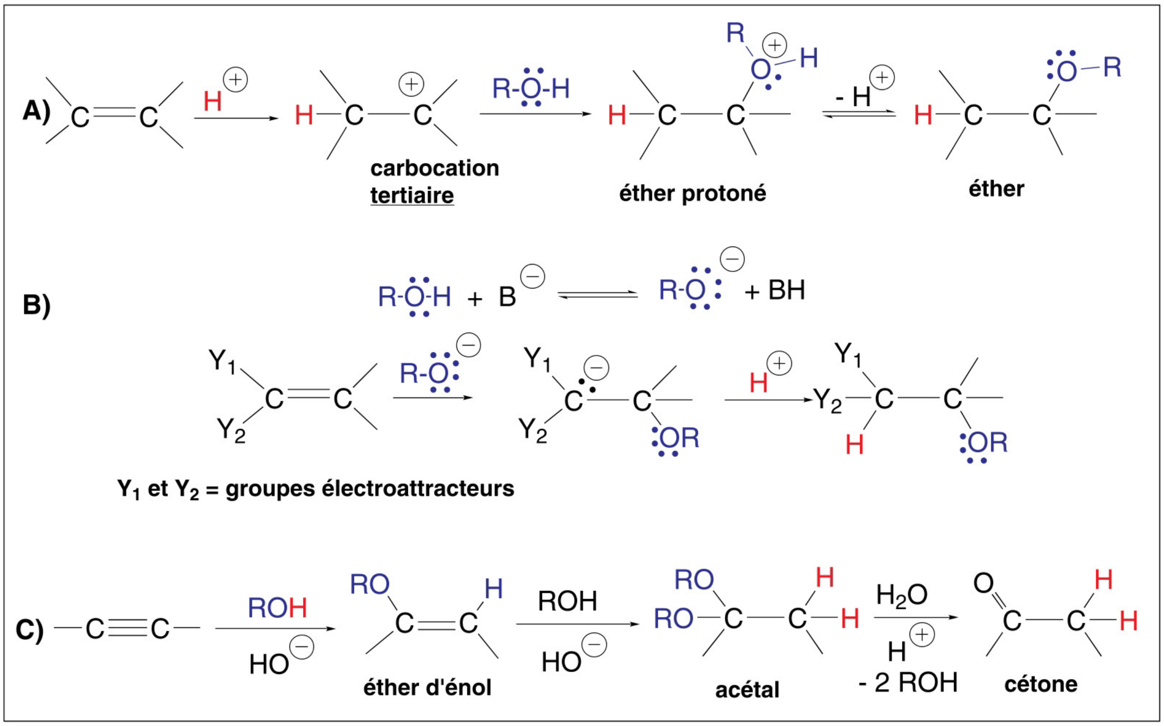


Schéma 9.21

Avec les alcynes **(C)**, la réaction s'effectue en milieu basique et conduit d'abord à des éthers d'énols qui, par une seconde réaction, fournissent des acétals dont l'hydrolyse produit des aldéhydes ou des cétones selon la nature des substituant.

9.1.5b – Hypochlorites d'alkyles, R-O-Cl

Les hypochlorites d'alkyles s'additionnent sur les alcènes en produisant des β-chloro éthers (**addition *anti* et règle de *Markovnikov*** respectées le plus souvent). L'utilisation d'hypobromite (ou d'hypochlorite ou d'hypoiodite) de *t*-butyle permet d'obtenir un β-chloro éther qui, en présence d'alcool, est transformé en un nouveau β-chloro éther portant le groupe alkyle de l'alcool à la place du groupe *t*-butyle (schéma 9.22).

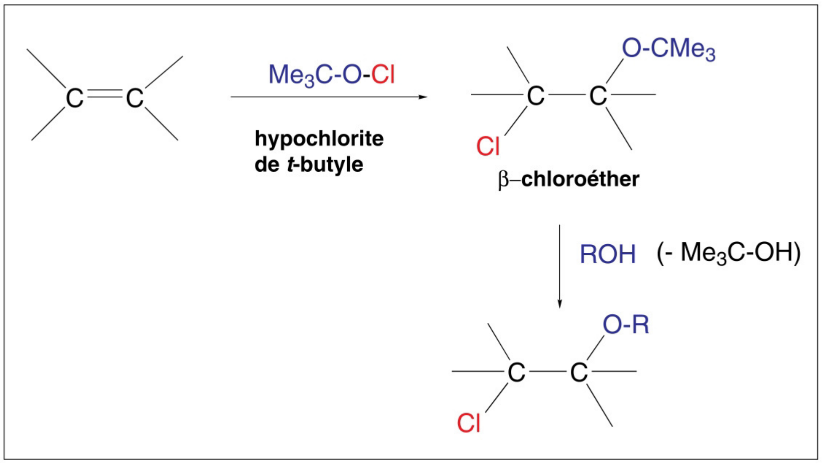


Schéma 9.22

9.1.5c – Chlorure de nitrosyle, NOCl

L'addition du chlorure de nitrosyle, NOCl sur une oléfine conduit d'abord à un composé β-chloro nitrosé. Si un excès de NOCl est présent, celui-ci joue le rôle d'oxydant et un composé β-chloro nitré est alors obtenu. Par ailleurs, la présence d'un hydrogène comme substituant de l'oléfine permet une tautomérie avec une α-chloro oxime laquelle est prépondérante à 25 °C (schéma 9.23).

L'addition de NOCl est ***anti*** et suit la règle de ***Markovnikov***.

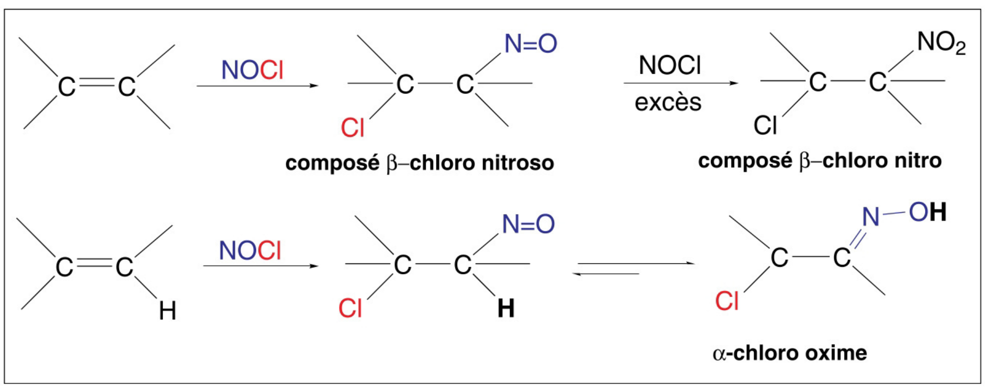


Schéma 9.23

9.1.5d – Azidure d'iode, IN_3

L'addition de IN_3 s'effectue *via* un ion cyclique iodonium, elle est donc **stéréospécifique et *anti*** (schéma 9.24).

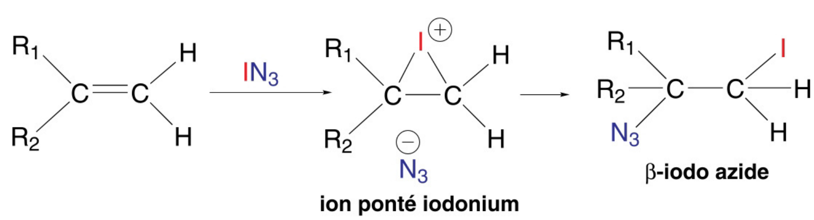


Schéma 9.24

Les autres azidures, de brome, et de chlore, se comportent partiellement comme l'azidure d'iode car les mécanismes impliqués peuvent alors être aussi radicalaires.

9.1.5e – Halogénures d'alkyles, RX, et d'acyles (halogénures d'acides), RCOX, en présence d'acides de *Lewis*

Les halogénures d'alkyles et les halogénures d'acyles sont additionnés aux alcènes en présence d'acides de *Lewis*, à basse température, par un même mécanisme, pour conduire respectivement à des halogénures d'alkyles et des β-halogéno cétones (schéma 9.25, **A**). Si la température est trop élevée, et que l'oléfine porte un hydrogène, une réaction de substitution électrophile est alors possible **(B)**. C'est la **réaction de *Friedel et Crafts*** (§ 8.4.1d) appliquée à des composés aliphatiques insaturés.

Note : l'alcène, en présence d'anhydride d'acide et d'un acide de *Lewis*, le chlorure de zinc, forme une cétone α,β-insaturée (C) par une substitution électrophile.

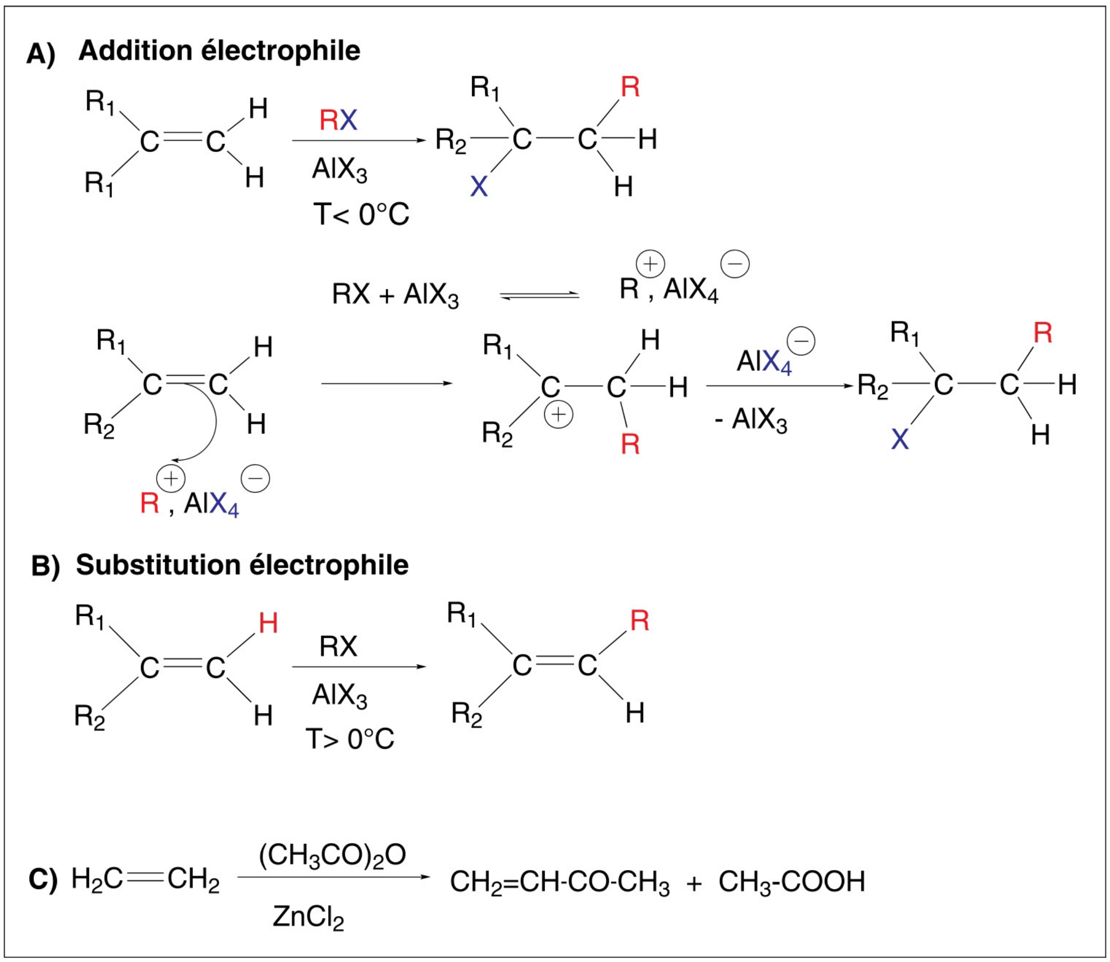


Schéma 9.25

Les alcynes additionnent les halogénures d'alkyles et les chlorures d'acides, en présence d'acides de *Lewis*. Ainsi, l'acétylène réagit avec le bromométhyl éthyl éther Et-O-CH_2Br, en présence de $AlCl_3$ pour former Et-O-CH_2CH=CHBr, et avec le chlorure d'acétyle, dans les mêmes conditions, en produisant CH_3COCH=CHCl.

9.1.5f – Additions d'acides sur un composé carbonylé α,β-insaturé

Lorsqu'un acide est additionné à un dérivé cétonique α,β-insaturé, le carbocation qui se forme résulte de l'attaque du proton sur le groupe cétonique en raison de la mésomérie qui affecte une charge négative à l'oxygène. L'anion attaque ensuite le carbocation, ce qui correspond à une addition-1,4. Toutefois, le résultat est identique à une addition-1,2, en raison de la tautomérie céto-énolique (schéma 9.26). La possibilité d'addition sur la seule fonction C=O existe, mais elle est très rare, car le résultat de l'addition-1,4 est thermodynamiquement plus favorable. Les alcools en milieu acide peuvent aussi s'additionner en 1,4.

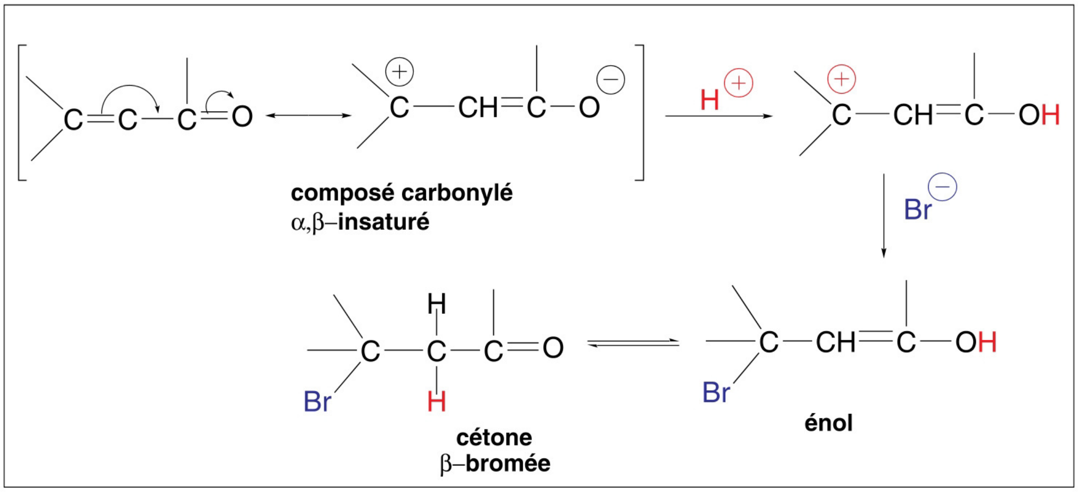


Schéma 9.26

9.1.5g – Hydroxycarbonylation (réaction de *Koch*)

L'action de l'oxyde de carbone et de l'eau sur un alcène à haute pression, entre 5 et 40 °C, en milieu acide (H_2SO_4), conduit à un acide organique selon **la réaction de *Koch ou Koch-Haaf*** (1958). Il se forme d'abord un carbocation (le plus stable). L'attaque de l'oxyde de carbone fournit un cation acylium, qui, en présence de l'eau, conduit à l'acide avec libération d'un proton (schéma 9.27). L'oxyde de carbone peut être remplacé par l'acide formique.

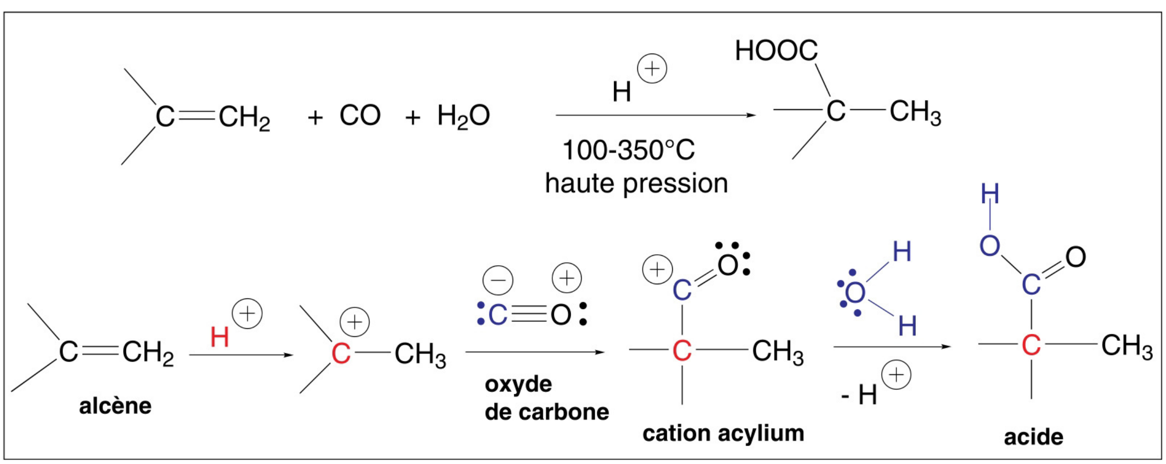


Schéma 9.27

L'hydroxycarbonylation peut être réalisée avec du nickel-carbonyle, $Ni(CO)_4$, dans des conditions plus douces (150 °C, 50 atm). L'addition est ***syn***. Elle s'applique à la fois aux alcènes et alcynes. Dans le cas des alcynes, un acide insaturé et un diacide peuvent être obtenus.

Le mécanisme de cette addition est le suivant, schéma 9.28 :

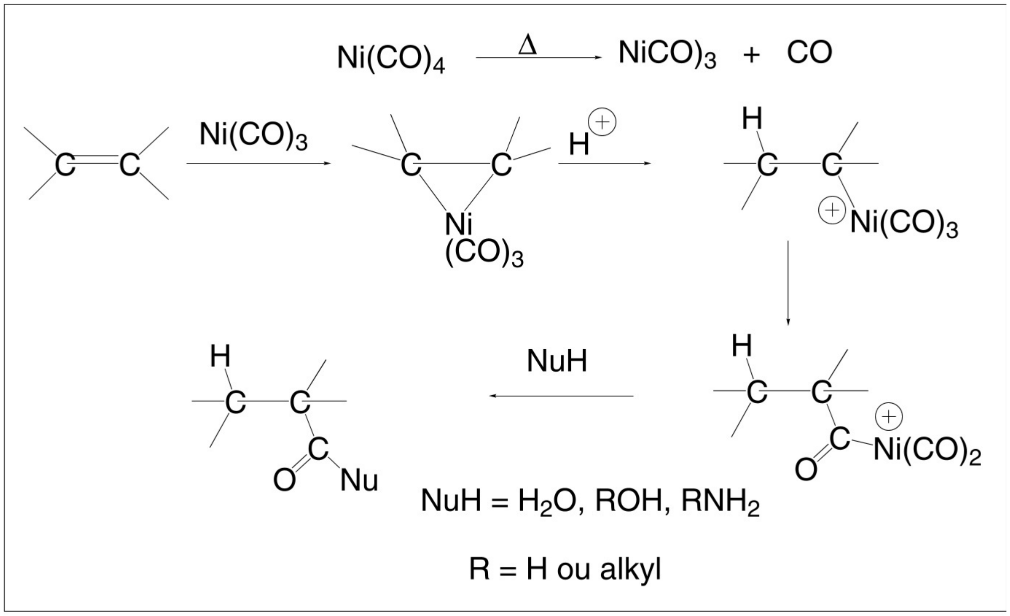


Schéma 9.28

9.1.5h – Oxymercuration-démercuration

La synthèse d'alcools à partir d'alcènes comprend un nombre important de réactions. L'oxymercuration-démercuration en est une. C'est une réaction d'addition électrophile sur les alcènes dans laquelle il ne se forme pas de carbocation, ce qui évite des transpositions avec les composés secondaires inhérents.

La réaction d'**oxymercuration** (schéma 9.29) fait intervenir l'acétate mercurique, $Hg(OCOCH_3)_2$, **(1)** en présence d'eau, dans le tétrahydrofurane comme solvant. Il se forme un **ion ponté mercuronium (2)** qui rappelle par sa structure l'ion ponté halonium. Sous l'attaque nucléophile S_N2 de l'eau, il est ouvert et un acétate hydroxy-alkylmercurique se forme **(3)**.

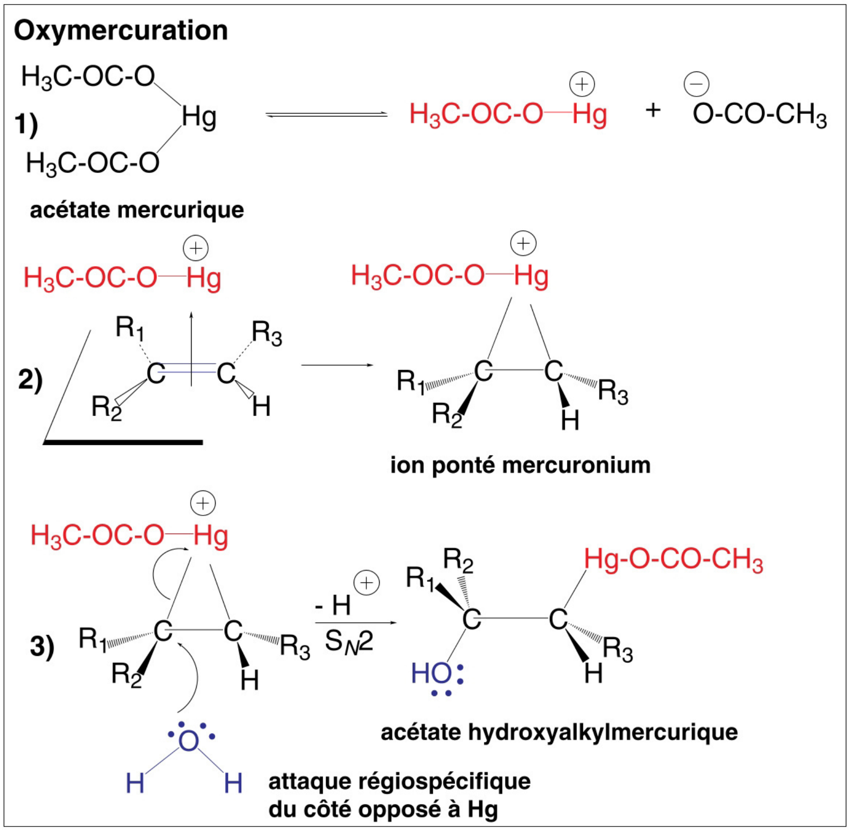


Schéma 9.29

La démercuration consiste à traiter l'acétate hydroxyalkylmercurique par le borohydrure de sodium en présence de soude (schéma 9.30).

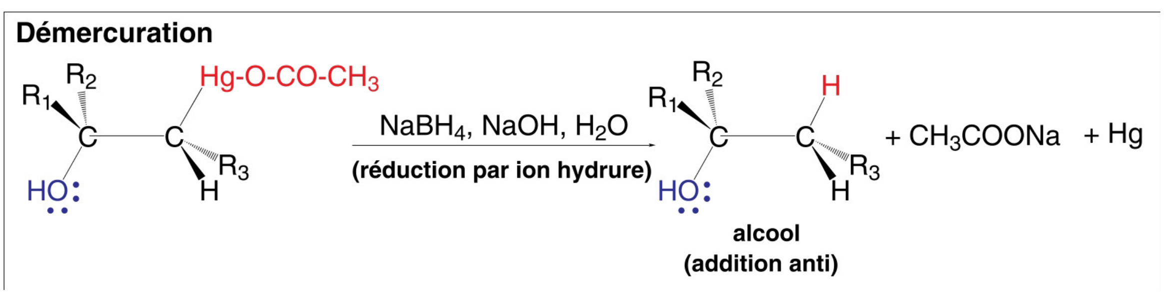


Schéma 9.30

Dans ces conditions, la réduction conduit à un alcool, ce qui correspond à une **addition selon la règle de *Markovnikov***. C'est une **addition *anti*** en raison de l'orientation de l'attaque de l'eau sur l'ion ponté et qui est aussi le plus souvent **stéréospécifique**. Elle est **régiosélective** car l'eau attaque le carbone le plus substitué de l'alcène de départ.

Lorsque la réaction d'oxymercuratio-démercuration est effectuée dans un alcool, elle permet de préparer des éthers (schéma 9.31). Le réactif nucléophile qui attaque l'ion mercuronium est alors l'alcool. Le reste du mécanisme est le même que pour la réaction avec l'eau.

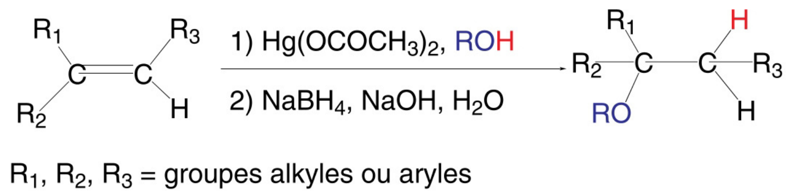


Schéma 9.31

9.2 Additions nucléophiles, réactions *de Michaël*

Lorsqu'un ou plusieurs groupes **Y** à effet électroattracteur -*M* ou -*I* (schéma 9.32) substitue(ent) l'un des deux carbones d'une double liaison, l'attaque d'un réactif électrophile devient difficile. Par contre, la diminution de la densité électronique du carbone éthylénique non substitué par ces groupes favorise l'attaque d'un réactif nucléophile. Parmi les groupes à effet -*M* les plus fréquents, on peut citer selon l'ordre de facilité de l'attaque du nucléophile :

$$\text{-CHO} > \text{-COR} > \text{-CO}_2\text{R} > \text{-CN} > \text{-NO}_2$$

Certains groupes dérivés du soufre comme $^{-}$SOR, $^{-}SO_2R$, ou le fluor exercent aussi un effet électroattracteur qui permet ce type de réaction.

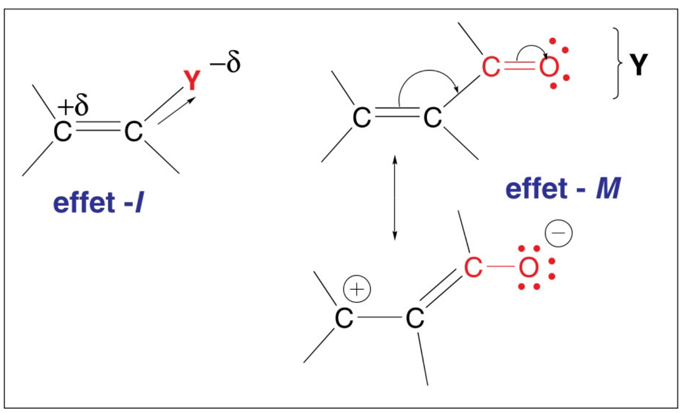


Schéma 9.32

L'addition du réactif nucléophile correspond à deux étapes : la première est l'attaque du nucléophile sur le carbone à faible densité électronique, avec formation d'un carbanion stabilisé par résonance dans le cas d'une présence de groupes à effet -*M,* la seconde est une réaction avec une entité positive du milieu. Dans une certaine mesure, c'est une réaction semblable à celle de l'addition des électrophiles, mais avec inversion des charges.

Dans le cas d'un groupe **Y** cétonique, le mécanisme est présenté dans le schéma 9.33, mais il s'applique aussi aux esters, nitriles, amides... correspondants.

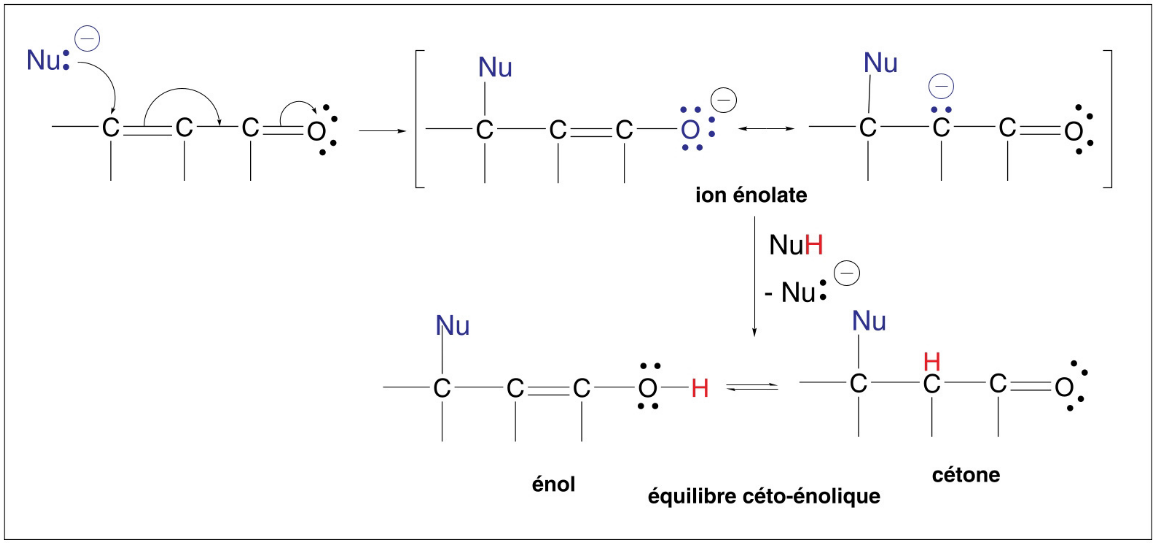


Schéma 9.33

La formation de l'énol avant l'établissement de l'équilibre céto-énolique est vraisemblable, car la forme limite prépondérante de l'ion énolate est celle où la charge négative est située sur l'oxygène, dans la mesure où l'oxygène a une électronégativité supérieure à celle du carbone.

Lorsque le réactif nucléophile est un carbanion, et en particulier l'un de ceux formés par addition d'un équivalent de base (alcoolates, amines aliphatiques tertiaires, pipéridine, potasse...) à des composés tels que, malonates, malononitriles, acylacétate, cyanoacétates, nitroalcanes... (Figure 9.1), cette réaction d'addition est appelée **réaction de *Michaël*** (1887).

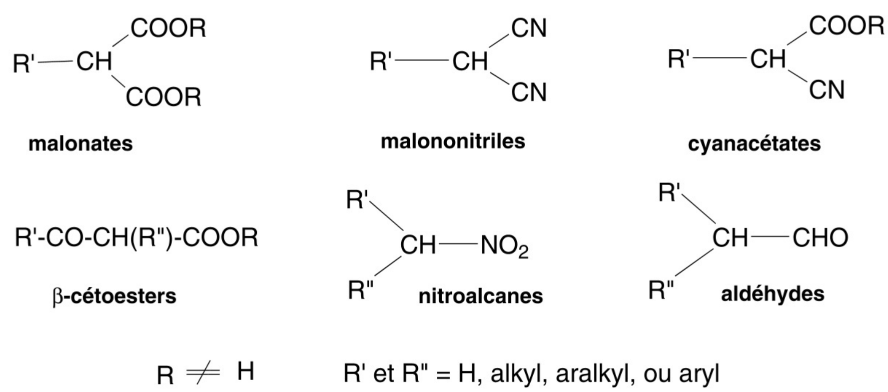


Figure 9.1

Par extension, les réactions d'addition de tous les réactifs nucléophiles sur les alcènes définis ci-dessus ont aussi souvent cette appellation, **ou mieux**, réactions de **type *Michaël***. Elles sont très importantes en synthèse.

L'acrylonitrile, **les acrylates** et leurs dérivés substitués par des groupes alkyles sont les plus utilisés dans ces réactions. La réaction d'addition du carbanion dérivé du malonate d'éthyle sur l'acrylonitrile, qui correspond à une cyanoéthylation du malonate d'éthyle, est présentée ci-dessous (schéma 9.34) :

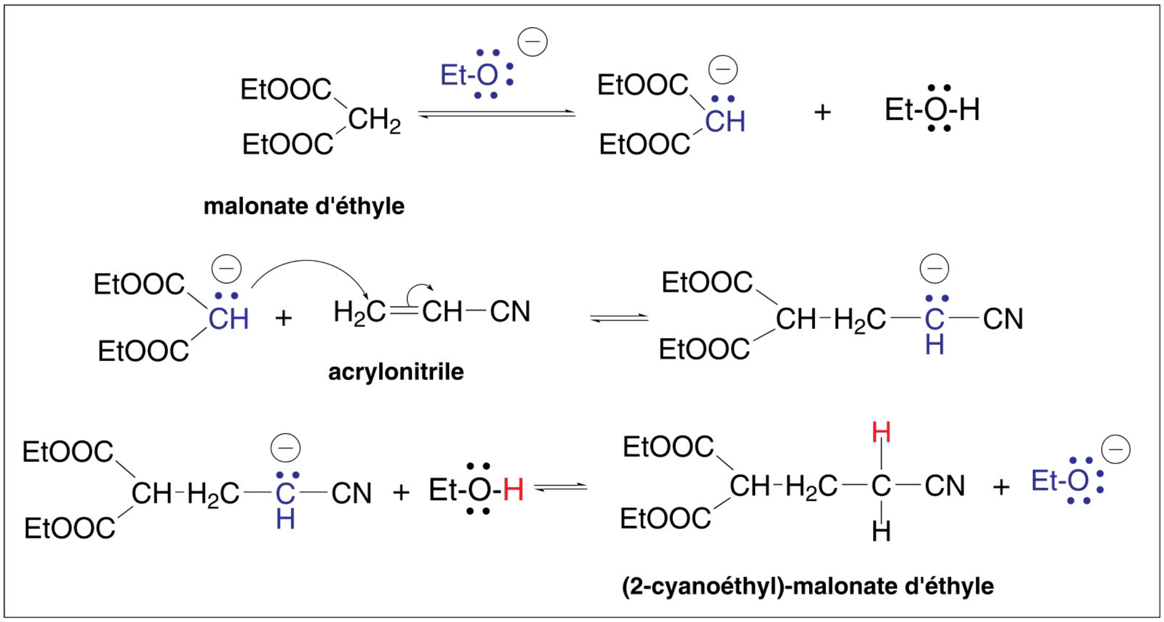


Schéma 9.34

La cyanoéthylation peut aussi s'effectuer sur des alcools, ROH, des amines primaires, RNH_2, et secondaires, (R)(R')NH, le phénol, PhOH, ou les thiols, RSH (schéma 9.35).

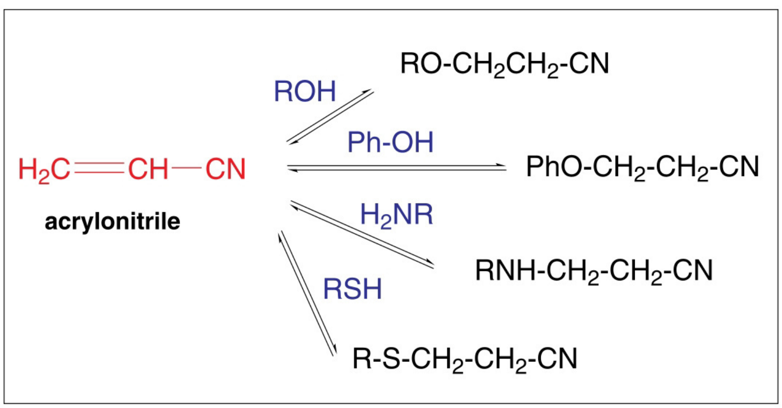


Schéma 9.35

Toutes les réactions de ***Michaël*** et de **type *Michaël*** sont **équilibrées**.

Les produits de la cyanoéthylation sont formés à des températures peu élevées. Lorsque la température augmente la réaction s'inverse avec libération des composés de départ. Cela explique aussi la facile dégradation des composés cyanoéthylés par chauffage en milieu basique.

Ces additions ne sont pas stéréospécifiques. La formation du carbanion intermédiaire en est la raison. Toutefois, il existe des exceptions, par exemple dans le cas d'alcènes cycliques pour lesquels des additions *syn* ou *anti* ont été observées. Elles résultent alors d'une gêne à la libre rotation du carbanion intermédiaire ou à une différence de vitesse entre la rotation de ce carbanion et celle de l'attaque du groupe chargé positivement.

Un cas particulier de ces réactions est celle du styrène qui additionne un groupe benzyle pour former le 1,3-diphénylpropane. Le carbanion benzyle est obtenu par action du sodium sur le toluène (schéma 9.36). La réaction est facilitée par la haute stabilité du carbanion intermédiaire résonnant résultant de l'addition.

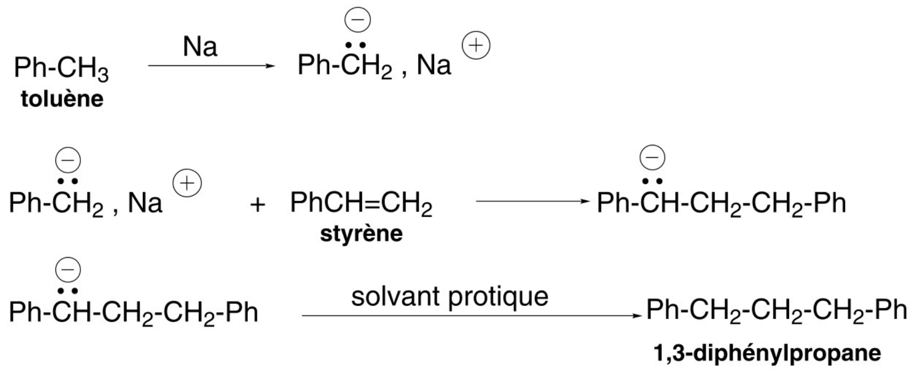


Schéma 9.36

Le carbanion qui résulte de l'action de l'amidure de sodium sur l'acétate de potassium peut s'additionner sur l'éthylène, conduisant ainsi à une alkylation de l'acide acétique en acide butanoïque (schéma 9.37). Évidemment, dans ce cas, il ne s'agit pas d'une réaction d'addition de *Michaël*.

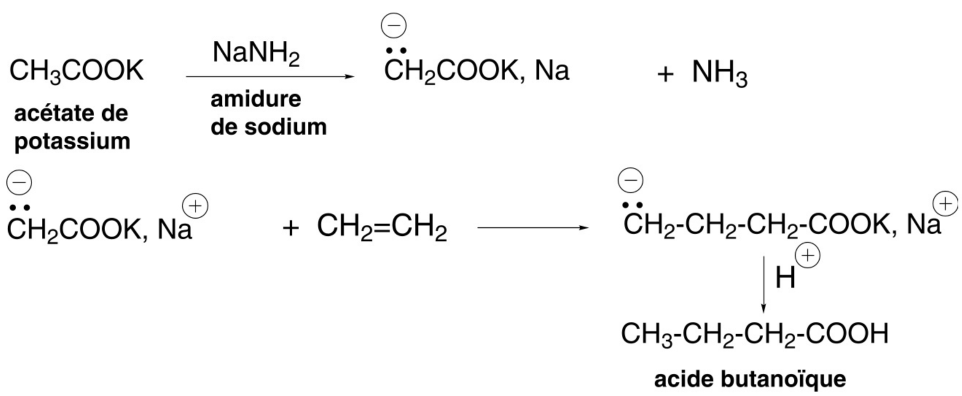


Schéma 9.37

L'addition d'acide cyanhydrique (préparé par chauffage de cyanhydrine d'acétone, $(CH_3)_2C(OH)CN$), sur une double liaison n'est pas une réaction d'addition électrophile mais nucléophile. Elle nécessite la présence d'une base (formation de l'anion cyanure). Elle a lieu avec les alcènes activés de type *Michaël*.

Si la double liaison porte un substituant CHO ou COR, l'addition 1,2 (sur le groupe carbonyle) est favorisée par rapport à l'addition 1,4 (schéma 9.38).

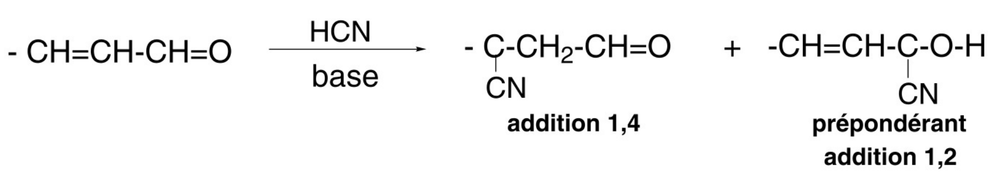


Schéma 9.38

Les réactions de *Michaël* étant équilibrées, selon les conditions expérimentales, une **réaction *rétro-Michaël*** est possible avec le même mécanisme mais inversé.

9.3 Additions radicalaires

9.3.1 – Bromure d'hydrogène en présence de peroxyde

Ce type d'additions a été présenté au paragraphe 6.12.5d **:** halogénations sous UV, addition de HBr en présence de peroxyde **(effet *Kharash* et addition *anti-Markovnikov*)** : le bromure d'alkyle formé est **le moins substitué** (schéma 9.39).

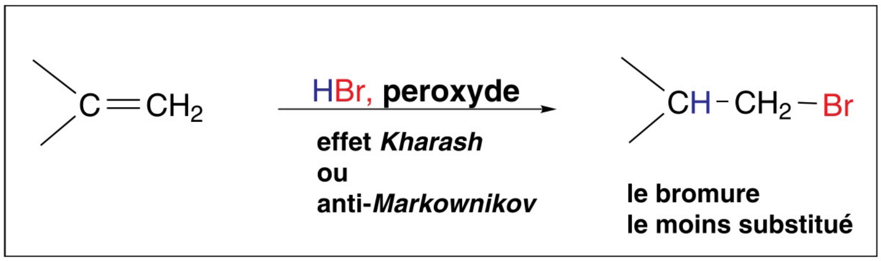


Schéma 9.39

9.3.2 – Alcanes

Les alcanes s'additionnent aux alcènes à très haute température, sous de très fortes pressions. Ces réactions présentent un intérêt industriel bien que leurs résultats soient des mélanges de plusieurs alcanes. Dans le cas du mélange propane et éthylène, l'iso-pentane est prépondérant (55 %), les hexanes et heptanes l'accompagnent ainsi que divers alcènes. Le mécanisme le plus vraisemblable est radicalaire. Il débute par une réaction inverse à la disproportionation (ou dismutation) appelée **symproportionation** (schéma 9.40).

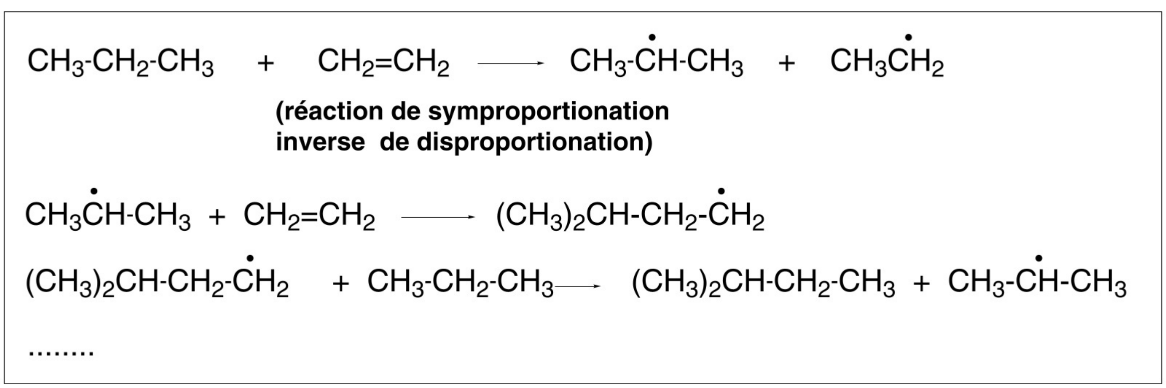


Schéma 9.40

9.3.3 – Amines, alcools, aldéhydes, esters, en présence d'un initiateur de radicaux libres

Ces réactions s'effectuent le plus souvent en présence de peroxydes. L'alcène mis en réaction ne doit pas avoir de substituants électroattracteurs. Dans le cas d'un aldéhyde, le mécanisme est le suivant, schéma 9.41 :

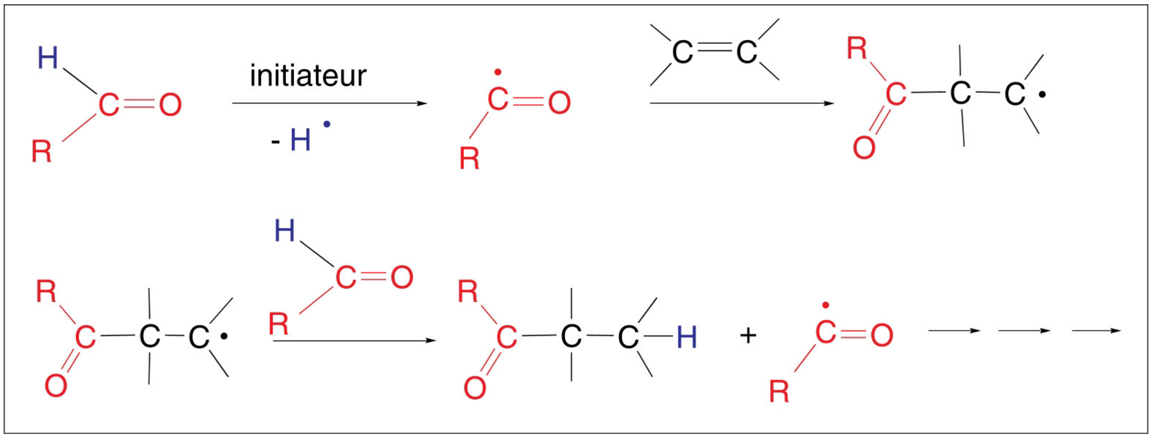


Schéma 9.41

Un mécanisme semblable a lieu avec les formiates HCOOR et les formamides $HCON(R_1)(R_2)$.

Lorsque les alcools, amines ou halogénures d'alkyles sont mis en réaction c'est la liaison entre l'hydrogène porté par le carbone lié au groupe fonctionnel et ce dernier qui est rompue (schéma 9.42).

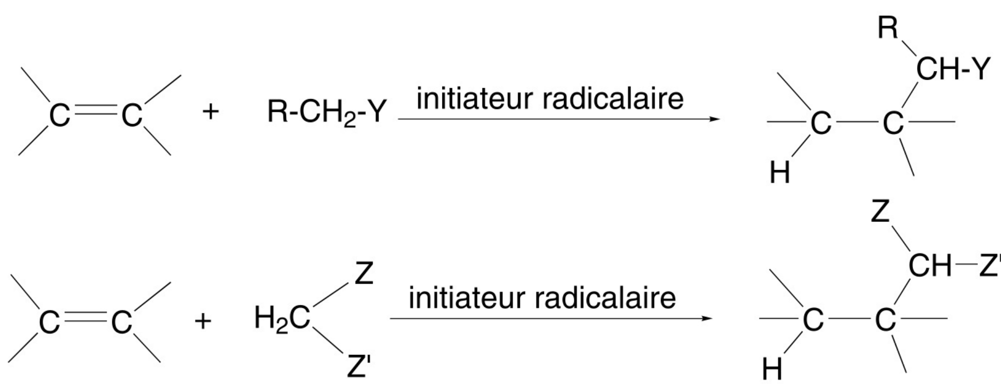


Schéma 9.42

Certains composés à hydrogénes acides Z-CH_2-Z' où Z et Z' sont des groupes électroattracteurs -*I*, par exemple, les malonates, $CH_2(COOR)_2$, donnent aussi lieu à une telle réaction. Dans ce cas, c'est la liaison entre l'un de ces hydrogènes et le carbone qui est rompue.

9.4 Hydrogénation catalytique et réduction chimique

Les alcènes peuvent être réduits en alcanes correspondants par deux méthodes : en phases hétérogènes et en phases homogènes (voir aussi § 13.3).

La réduction, en phase hétérogène, (un solide et un liquide) consiste en une hydrogénation catalytique qui fait intervenir des métaux ou des composés métalliques parmi lesquels on peut citer le *nickel de Raney* (préparé par action de la soude sur l'alliage de ***Raney*** Ni-Al), le platine ou son oxyde (**catalyseur d'*Adams***, lequel est réduit en platine colloïdal par l'hydrogène), le palladium déposé sur du carbone (Pd-C), le rhodium, le ruthénium, et l'oxyde de zinc. Dans tous les cas, le catalyseur est sous forme de poudre extrêmement fine afin d'augmenter la surface de contact avec les réactifs. Dans certains cas, (comme le *nickel de Raney*), il est préférable de stocker ces catalyseurs sous un liquide (l'eau ou un alcool) afin d'éviter leur oxydation par l'air qui peut provoquer une inflammation.

Les hydrogénations s'effectuent entre 0 °C et 250 °C et à des pressions variables selon les composés traités, dans des solvants comme le méthanol, l'éthanol ou l'acide acétique contenant en solution le composé à hydrogéner. Des groupes fonctionnels carbonylés CHO, COR, COR, COOH, le groupe hydroxyle OH ou amino NH_2 ne sont pas une gêne à l'hydrogénation des doubles liaisons éthyléniques si les conditions expérimentales sont adéquates. La présence de groupes fonctionnels soufrés inhibe la réaction en raison de la forte affinité du soufre pour ces catalyseurs.

Bien que l'étude approfondie du mécanisme de cette hydrogénation soit très complexe, certains points sont considérés comme vraisemblables (schéma 9.43).

L'alcène et l'hydrogène sont d'abord a**d**sorbés sur la surface du catalyseur.

Attention : ne pas confondre adsorber et absorber, un composé est adsorbé sur la surface d'un solide, ce dernier étant retenu à celle-ci par des forces dites de *Van der Waals*, tandis qu'une éponge absorbe l'eau en la retenant à l'intérieur de ses espaces vides.

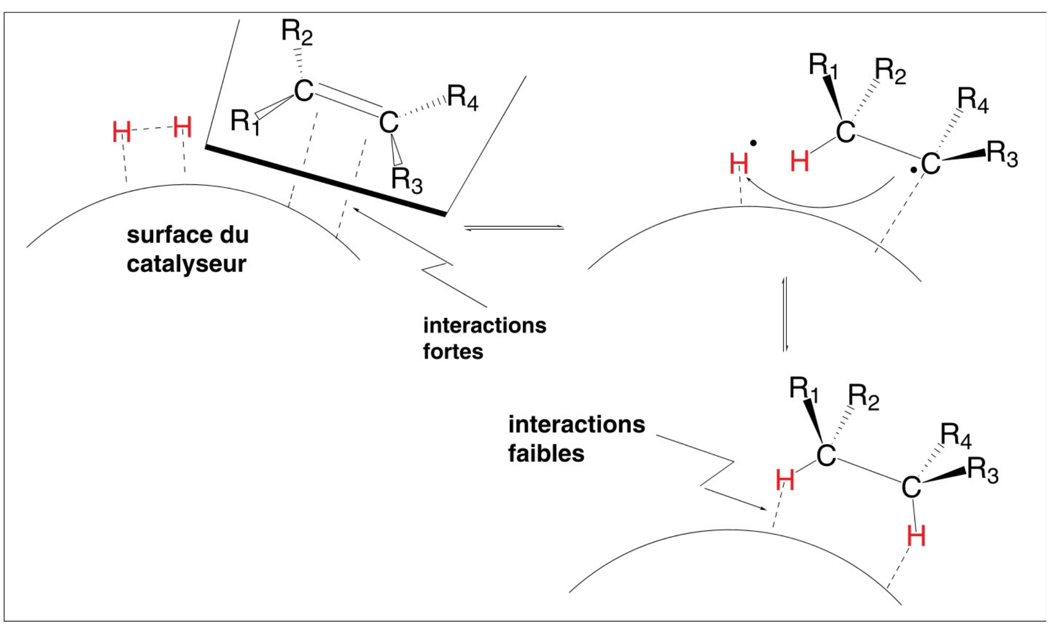


Schéma 9.43

Ces adsorptions ont lieu sur des « sites actifs » liés à l'hétérogénéité de la surface du catalyseur. Elles rendent les liaisons entre atomes retenus plus faibles, et plus particulièrement pour la molécule d'hydrogène. Cela permet à chaque atome d'hydrogène d'avoir une certaine liberté et lui permet de s'associer à un atome de carbone de l'alcène. Il se forme alors un radical qui reste retenu au catalyseur par le second carbone de l'alcène de départ. Le même phénomène se renouvelle avec un second atome d'hydrogène présent sur la surface catalytique ce qui conduit à l'alcane de la réaction qui est très peu adsorbé sur le catalyseur par rapport aux molécules d'alcènes. Une nouvelle molécule d'alcène vient alors prendre position sur les sites actifs libérés. La réaction est **exothermique**. Les échanges d'hydrogènes se font sur une même surface de catalyseur ce qui implique une **addition *syn***.

L'addition catalytique d'hydrogène est *syn* et stéréospécifique. Si un ou deux carbones asymétriques sont créés dans la molécule à l'origine, achirale, un racémique en est le résultat stéréochimique.

Ce type d'hydrogénation a un caractère **réversible**. Certaines réactions d'isomérisation et d'échange d'hydrogènes sont associées à ce mécanisme.

Généralement, les isomères *cis* sont plus rapidement hydrogénés que les isomères *trans*.

Les alcynes sont réduits en alcanes correspondants par les catalyseurs utilisés pour les alcènes. L'hydrogénation en alcène utilise le *catalyseur de Lindlar* (palladium déposé sur du carbonate de calcium partiellement empoisonné par du diacétate de plomb pour le rendre moins actif). L'addition est encore ***syn*** et conduit de manière unique ou prépondérante à **l'alcène *cis***, bien que thermodynamiquement l'isomère *trans* soit plus stable (schéma 9.44).

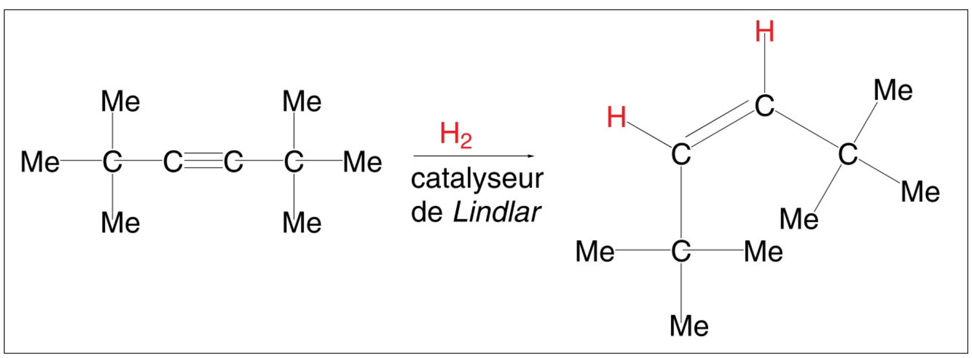


Schéma 9.44

La réduction en phase homogène peut être réalisée avec des catalyseurs solubles dans le milieu. Elle présente une meilleure sélectivité que la catalyse hétérogène mais les catalyseurs sont plus difficiles à éliminer après réaction. C'est le cas du **catalyseur de *Wilkinson*** qui est le chlorotris(triphénylphosphine)rhodium $RhCl(PH_3P)_{3\,:}$ avec ce catalyseur, les groupes NO_2, CN, COR et COOR ne sont pas réduits. Le pentacyanocobaltate(II) $Co(CN)_5{}^{2-}$ réduit spécifiquement les doubles et triples liaisons conjuguées à un groupe carbonyle ou à un cycle aromatique.

Réduction chimique : hors l'hydrogénation catalytique, il faut noter que de nombreux réactifs utilisés pour la réduction de liaisons multiples fonctionnelles (C=O, C≡N, NO_2... sont susceptibles de réduire les alcènes et alcynes. C'est le cas, parmi d'autres, pour le zinc en présence d'acide, l'action du lithium sur les amines aliphatiques, l'hydra-

zine en présence d'un oxydant doux comme l'oxygène, le peroxyde d'hydrogène ou certains oxydes métalliques comme l'oxyde de cuivre CuO.

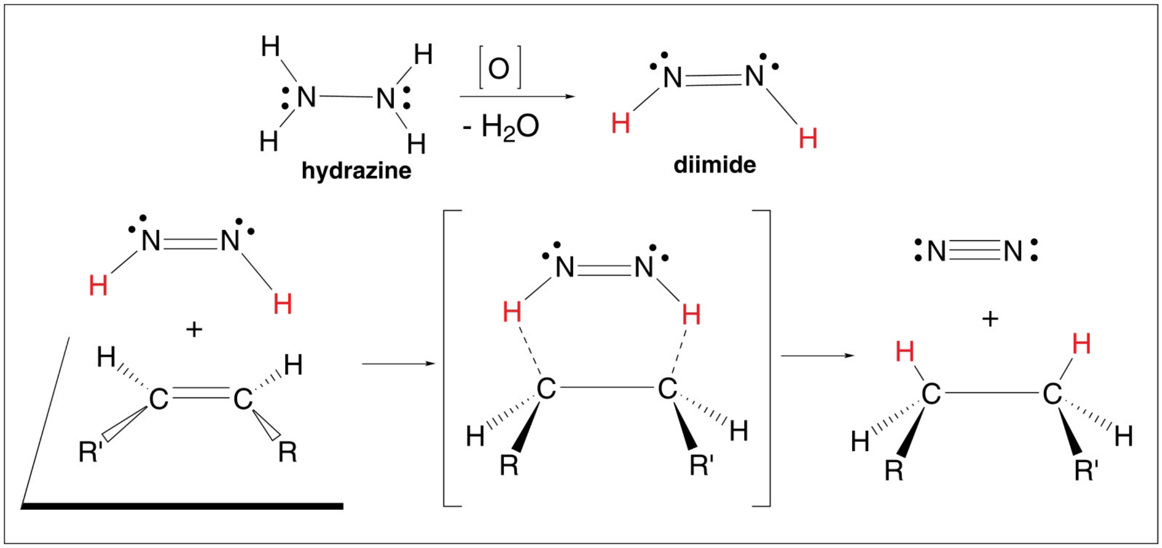


Schéma 9.45

Dans le cas du diimide HN=NH fourni par oxydation ménagée de l'hydrazine NH_2NH_2, il s'agit d'une réaction de **transfert d'hydrogène** du diimide vers l'alcène comme le montre le schéma 9.45.

D'autres composés sont susceptibles de transférer leurs hydrogènes à un alcène. C'est le cas du cyclohexène qui est susceptible de transférer quatre atomes d'hydrogène à deux molécules d'alcène, en présence de palladium, par chauffage (schéma 9.46).

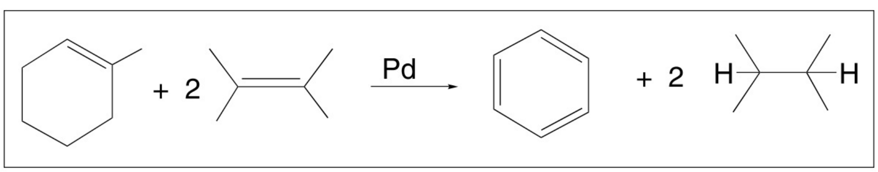


Schéma 9.46

La réduction du benzène en phase hétérogène est réalisée avec le nickel de *Raney* ou le platine. La réduction unique de chaînes latérales insaturées s'effectue avec du chromite de cuivre (2 CuO, Cr_2O_3) ou du chromite de cuivre et de barium (CuO, BaO, Cr_2O_3) (schéma 9.47).

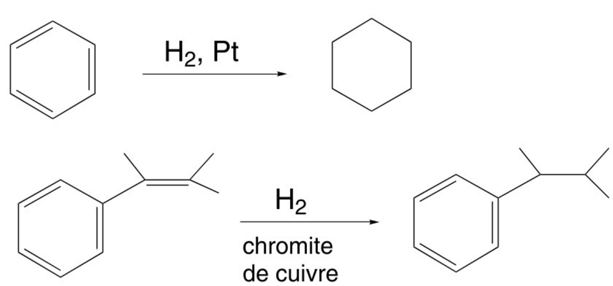


Schéma 9.47

Le benzène n'est pas réduit par l'hydrogène naissant résultant de l'action d'acides sur des métaux ou de l'action du sodium sur les alcools.

La réduction du benzène (voir aussi § 13.5) en cyclohexa-1,4-diène (schéma 9.48) est le résultat de **la réaction de *Birch*** (1944) qui fait intervenir un métal alcalin (lithium, sodium ou potassium), de l'ammoniac liquide de haute pureté, et un alcool (éthanol, *iso*propanol ou *t*-butanol).

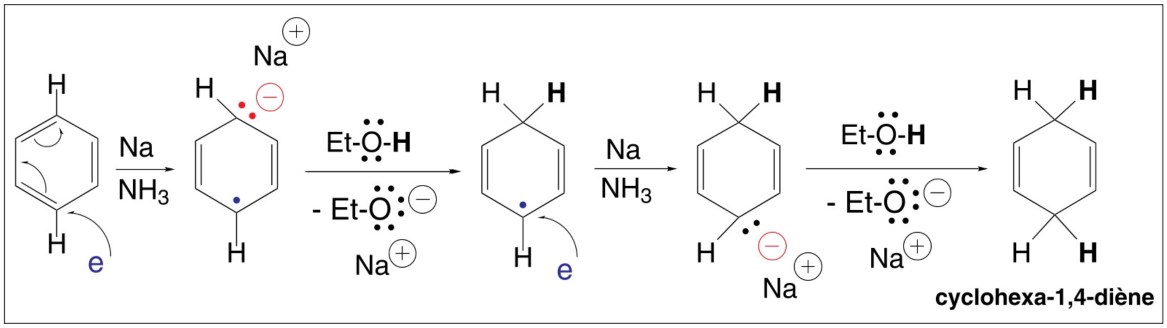


Schéma 9.48

Le métal transfère un électron au benzène *via* l'ammoniac liquide pour créer un radical-anion qui est transformé en un simple radical par l'apport d'un proton fourni par l'alcool (l'ammoniac n'est pas assez acide pour apporter ce proton). Le même processus se répète une seconde fois avec le métal, mais c'est un carbanion qui est formé. Un nouvel apport de proton par l'alcool fournit le composé final.

9.5 Dihydroxylation d'oléfines par le tétroxyde d'osmium, OsO_4, le permanganate de potassium, $KMnO_4$, ou le peroxyde d'hydrogène H_2O_2

De nombreuses méthodes de dihydroxylation des oléfines existent. Elles conduisent à des **glycols ou 1,2-diols**. On peut distinguer **les additions *syn* et *anti***.

9.5.1 – Additions *syn*

Le tétroxyde d'osmium OsO_4 (composé toxique et coûteux), et le permanganate de potassium, MnO_4K, en milieu alcalin, permettent d'effectuer des dihydroxylations ***syn*** d'oléfines. Dans les deux cas, il se forme **des esters** cycliques par réaction d'un côté ou de l'autre du plan éthylènique. Dans le cas de Os(VIII)O_4, **l'ester osmique** peut être isolé. Il est décomposé par le hydrogénosulfite de sodium dans l'éthanol ou par l'acide sulfhydrique, H_2S.

En présence de quantité catalytique d'OsO_4, le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2, conduit aussi à une addition *syn*. Ce composé peut être remplacé dans ces réactions par d'autres oxydants comme le ferricyanure de potassium, $Fe(CN)_6K_3$.

Avec OsO_4, le mécanisme de la **dihydroxylation *syn*** est le suivant, schéma 9.49 :

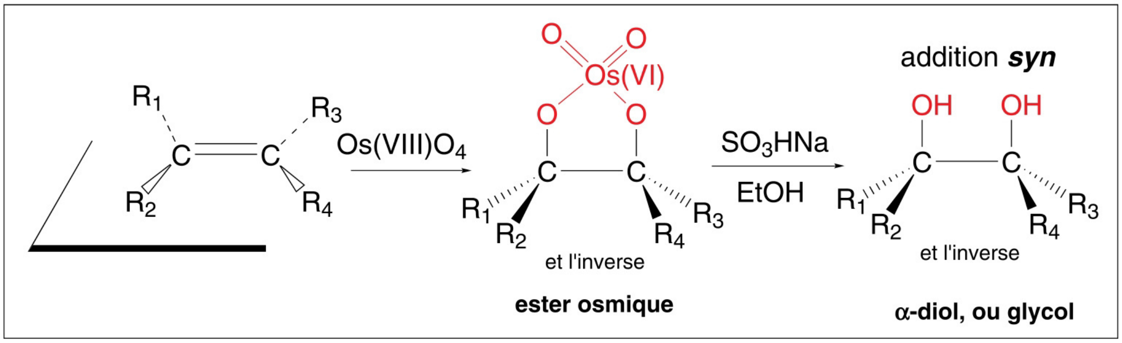


Schéma 9.49

Si un ou deux carbones asymétriques sont créés, **un seul racémique est obtenu**. C'est une **réaction stéréosélective et stéréospécifique**.

Il en est de même pour le permanganate de potassium en milieu alcalin et l'acide chromique dilué à 25 °C (schéma 9.50).

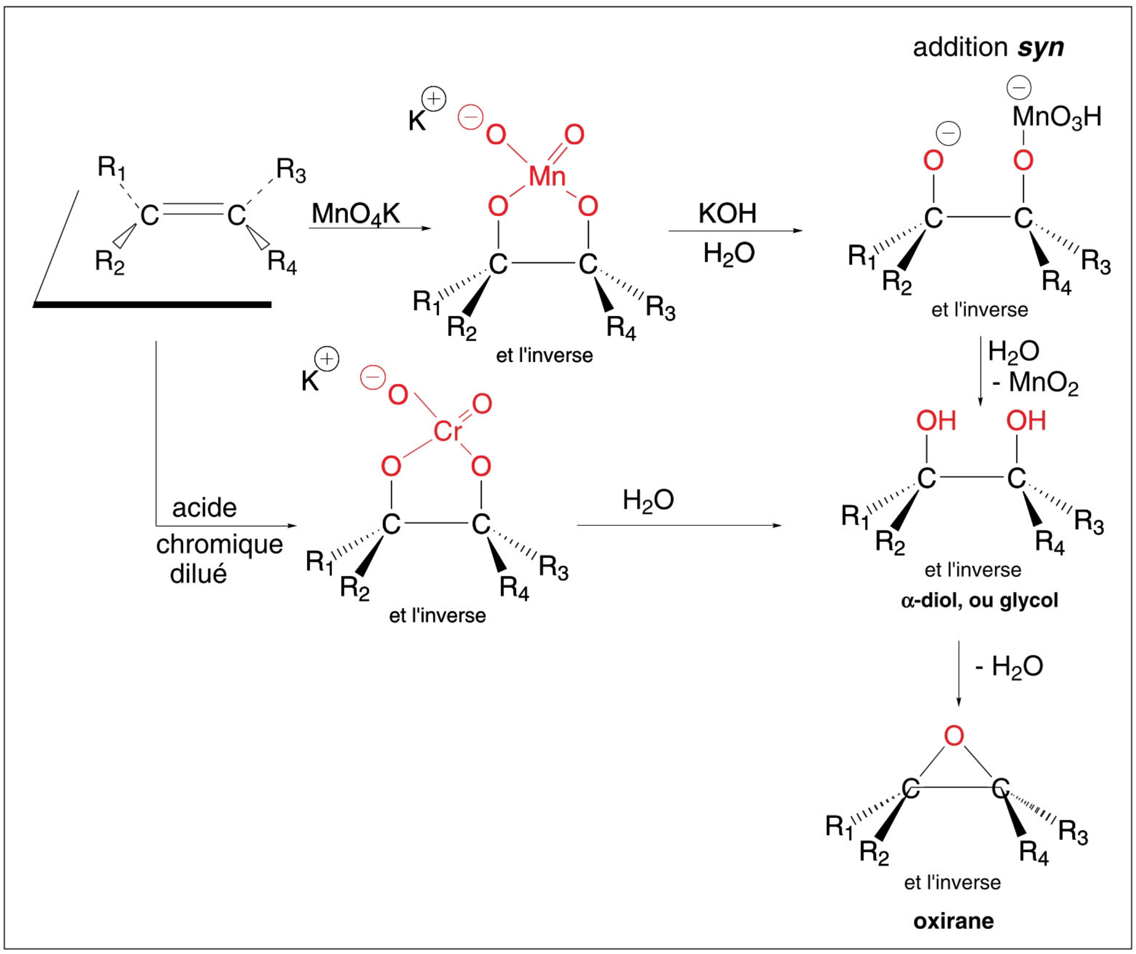


Schéma 9.50

Dans les deux cas, le mécanisme débute par la formation d'un ester cyclique, qui est décomposé par la solution alcaline par deux réactions successives en 1,2-diol. Le glycol est parfois accompagné d'oxirane par déshydratation du diol.

Par contre, à chaud, ou en milieu neutre ou acide, le diol est oxydé en acides par coupure de la liaison carbone-carbone.

9.5.2 – Addition *anti*

Le peroxyde d'hydrogène et les acides peroxybenzoïques, plus particulièrement l'acide *m*-chloroperbenzoïque (MCPBA), permettent le passage des alcènes aux oxiranes (ou époxydes) correspondants (schéma 9.51). La réaction est appelée **époxydation des alcènes (réaction de *Prileschaiev ou Priléjaev*, 1909)**.

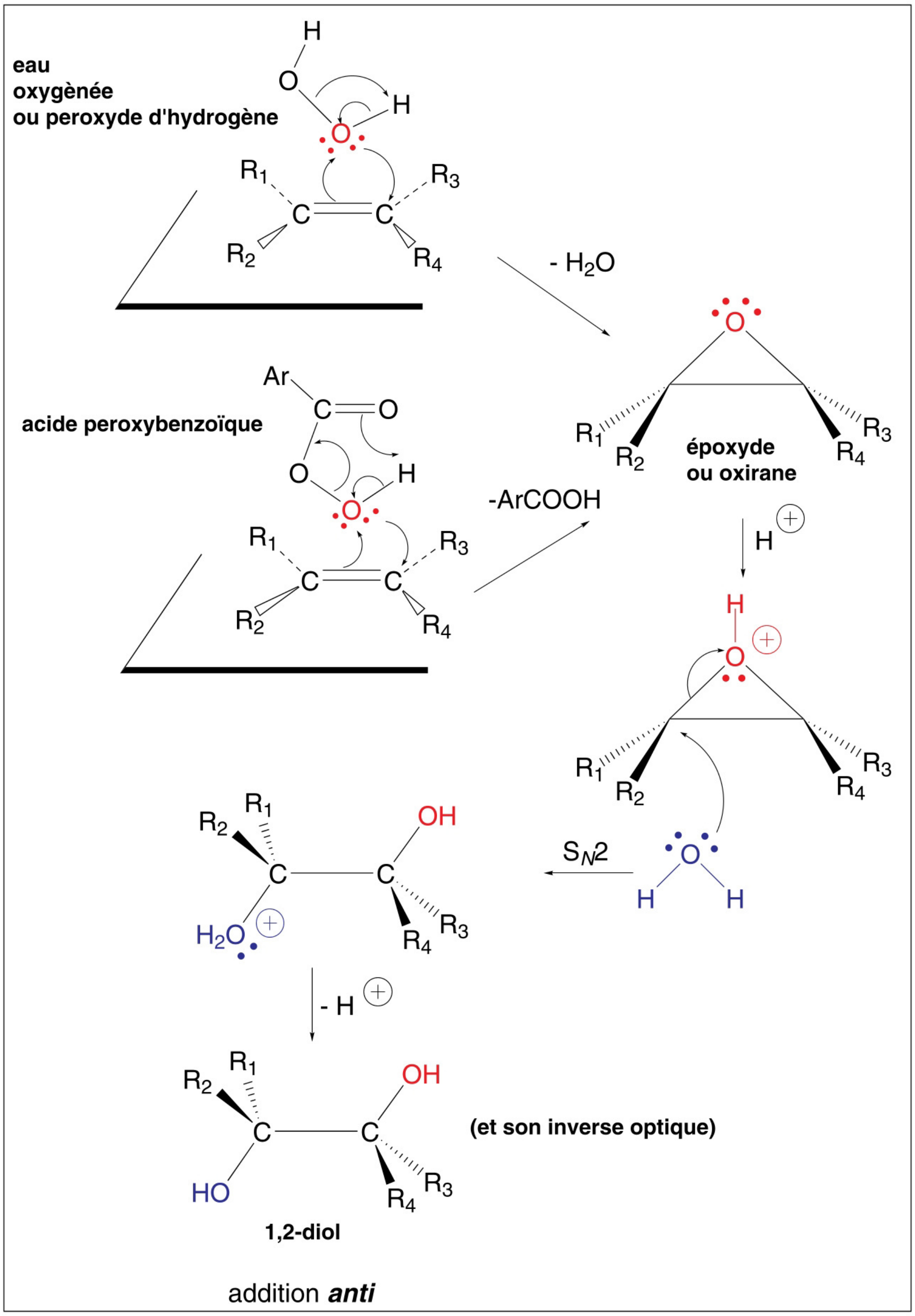


Schéma 9.51

L'hydrolyse en milieu acide de ces composés cycliques conduit aux 1,2-diols correspondants. Il s'agit d'une **dihydroxylation *anti***. L'attaque de l'époxyde protoné s'effectue selon un mécanisme S_N2, sur l'un des carbones cycliques, **du côté opposé** à l'oxygène.

Le peroxyde d'hydrogène en présence d'argent fournit aussi un époxyde.

9.6 Hydroboration et hydroboration-oxydation

Le borane, BH_3, un acide de *Lewis*, qui existe sous forme de dimère, B_2H_6, est le plus souvent employé sous forme de complexes résultant d'une réaction acido-basique au sens de *Lewis* avec des éthers acycliques comme le diéthyléther ou cycliques comme le tétrahydrofurane (THF), lesquels sont des bases de *Lewis*. D'autres bases comme le diméthylsulfure, Me_2S, les amines tertiaires ou les phosphines sont aussi utilisées, à côté de nombreuses autres molécules (figure 9.2).

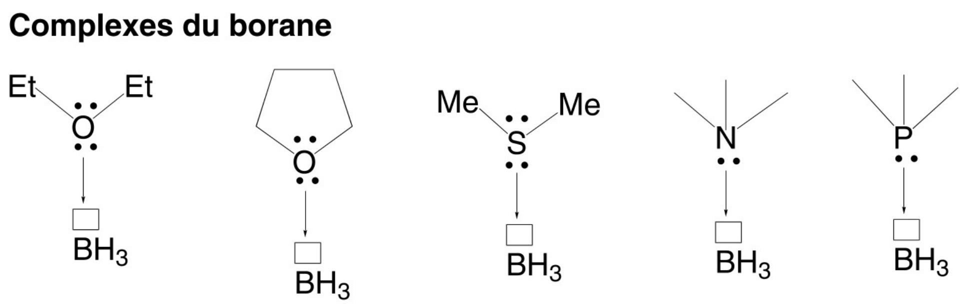


Figure 9.2

La réaction d'hydroboration avec l'alcène s'effectue, soit directement avec le complexe, ce qui peut nécessiter dans certains cas un chauffage, comme dans le cas des complexes avec des amines tertiaires, soit par libération du borane de son complexe *in situ* par addition de borohydrure de sodium.

Il se forme d'abord un alkylborane qui réagit aussitôt sur une nouvelle molécule d'alcène ce qui conduit à un dialkylborane. La réaction se termine lorsqu'un trialkylborane est obtenu.

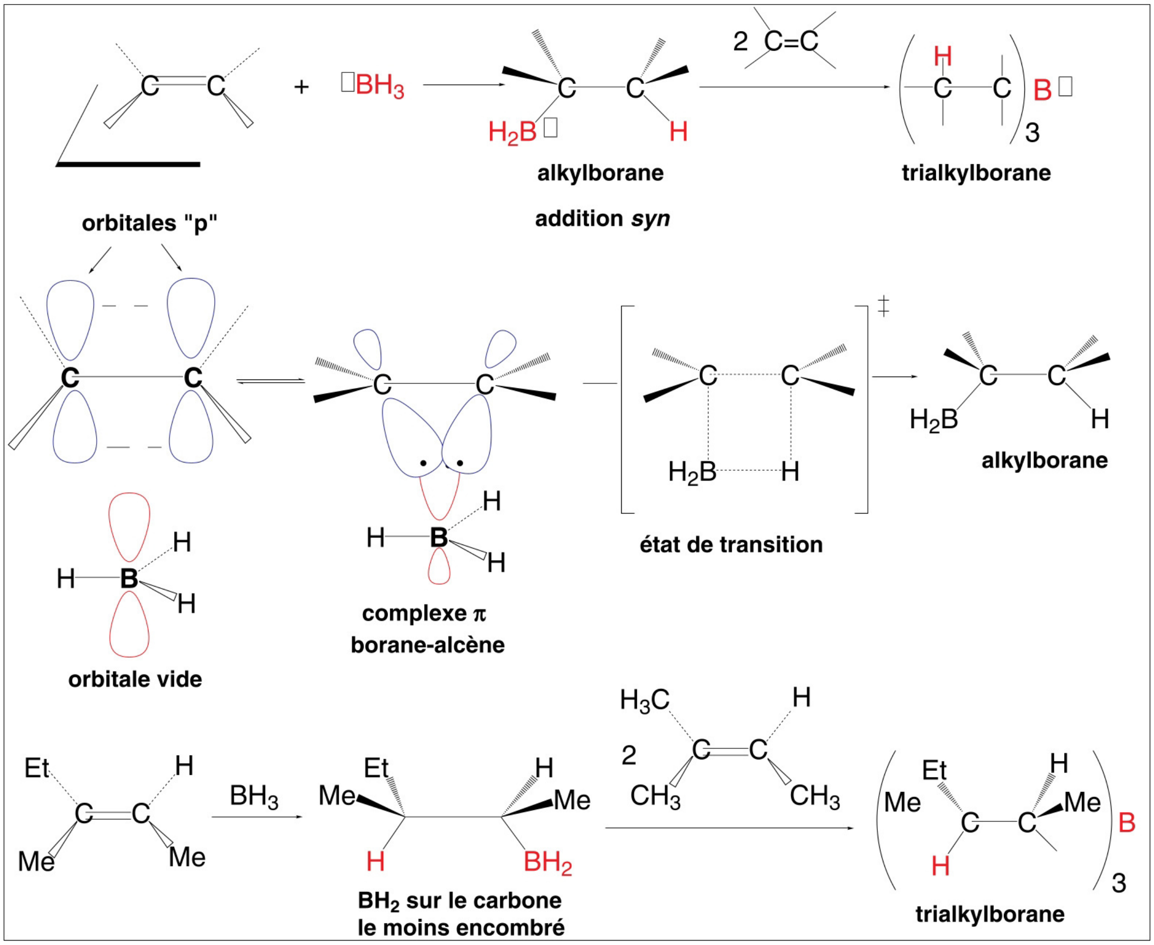


Schéma 9.52

Le mécanisme réactionnel (schéma 9.52) débute par la formation d'un complexe entre l'alcène riche en électrons (base de *Lewis*) et le borane, pauvre en électrons (acide de *Lewis*). Un des hydrogènes est ensuite transféré à l'un des carbones *via* un état de transition à quatre centres, tandis que le bore est lié à l'autre carbone. Pour des raisons d'encombrement stérique, **le bore se lie au carbone le moins encombré,** souvent celui qui porte le maximum d'hydrogènes si les autres substituants sont des groupes alkyles ou aryles. Cette **régiosélectivité de l'addition** dépend surtout de l'encombrement relatif des deux carbones éthyléniques et très peu des caractères électroniques des substituants de l'alcène, contrairement à d'autres additions. Comme le mécanisme le montre, **l'addition est *syn*.**

L'orbitale vide du bore est toujours présente dans le monoalkylborane donc une seconde réaction puis une troisième réaction sont possibles ce qui correspond au transfert des trois hydrogènes de BH_3.

L'intérêt principal de l'hydroboration des alcènes est dans l'utilisation des produits d'addition pour la préparation d'alcools, réalisée par oxydation. Le trialkylborane est oxydé par une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène.

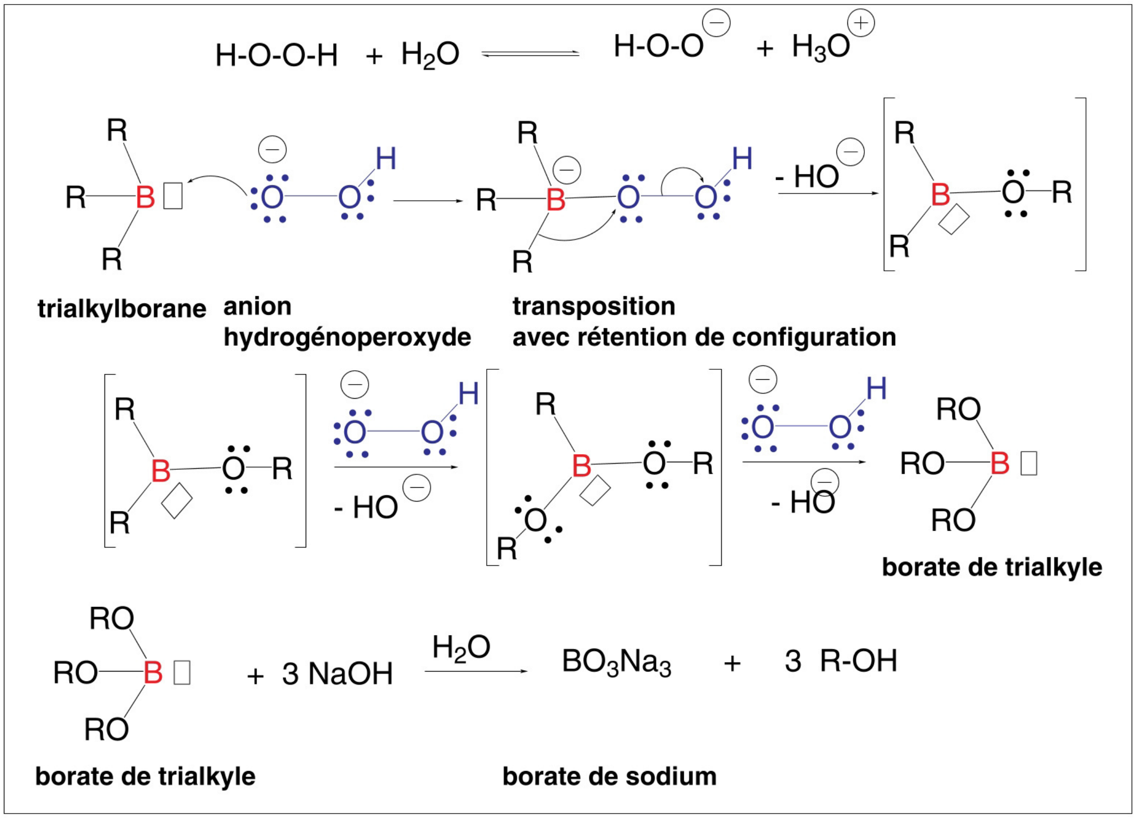


Schéma 9.53

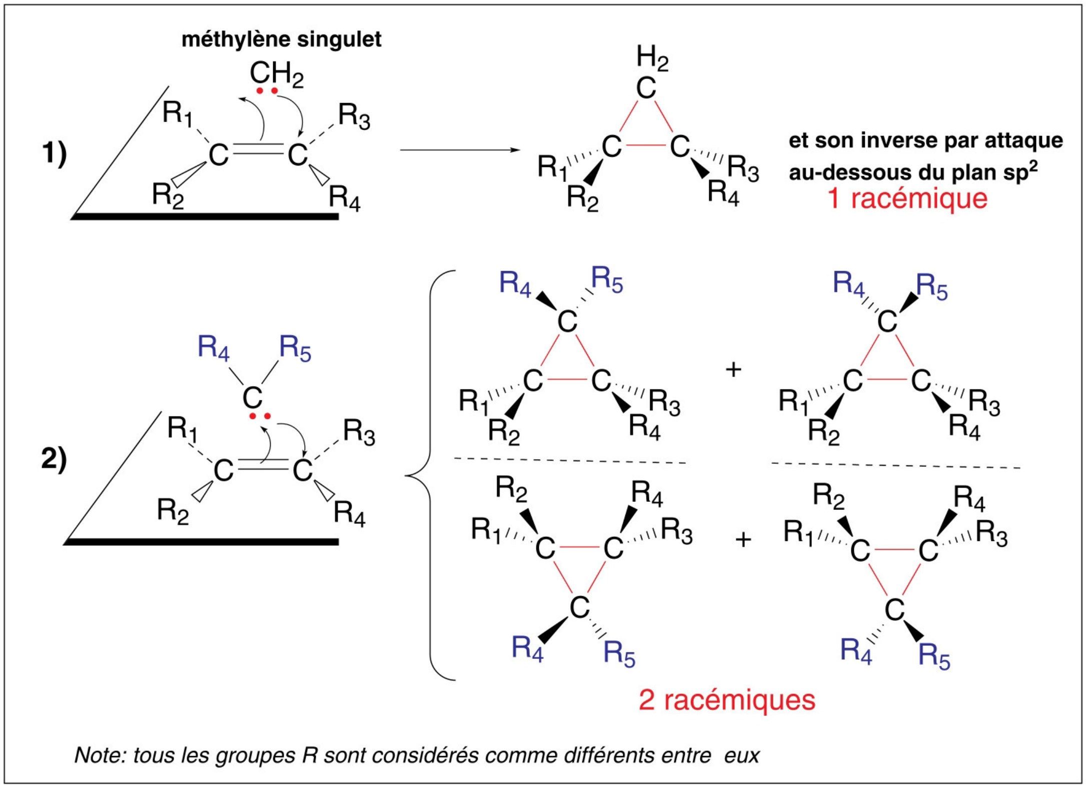
L'ensemble de ces réactions correspond à **l'hydroboration-oxydation :** elle est similaire dans son résultat à une addition d'eau sur la double liaison mais le groupe OH est dans ce cas **lié au carbone de l'alcène de départ le moins encombré,** contrairement aux résultats enregistrés pour les additions d'eau en milieu acide. C'est donc **une réaction régiosélective**, **une addition anti-*Markovnikov*.** Ce résultat provient de l'attaque nucléophile de l'ion hydrogénoperoxyde HOO^- du peroxyde d'hydrogène sur l'atome de bore, site électrophile de la molécule. Le composé ainsi formé subit une transposition, **avec rétention de configuration du groupe alkyle,** vers l'oxygène lié au bore, en entraînant son doublet de liaison ce qui permet ensuite le retrait d'un ion hydroxyde. Le même processus se reproduit encore deux fois : le produit obtenu est un borate de trialkyle. En présence de soude, trois molécules d'alcools sont libérées à côté de borate de sodium (schéma 9.53).

L'alcool obtenu résulte de ce qui correspond à une **addition d'eau** sur l'alcène de départ **régiosélective anti-*Markovnikov*, *syn*, stéréospécifique**.

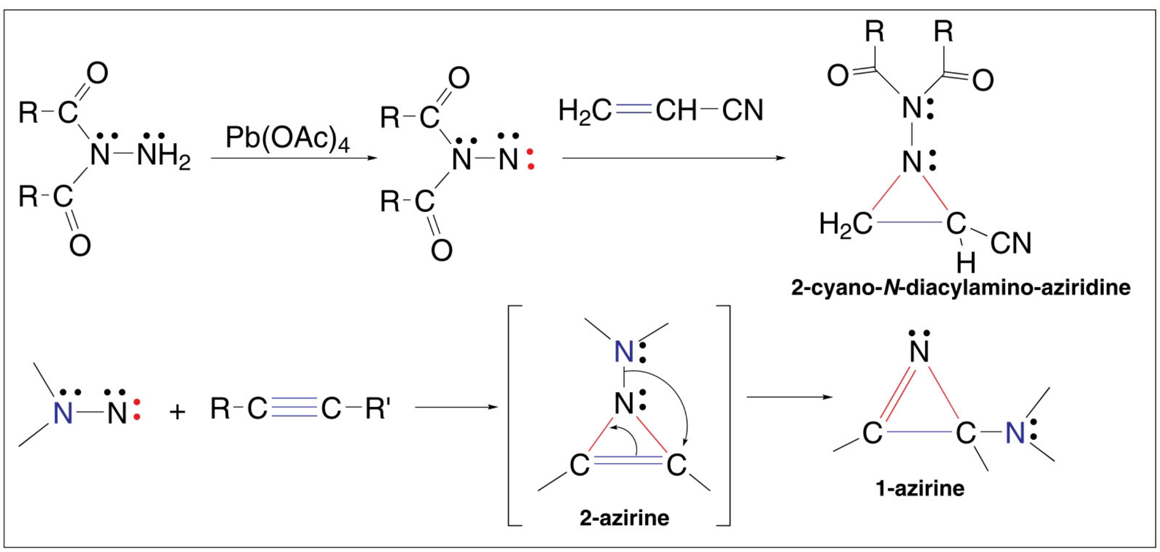
9.7 Cyclopropanation par les carbènes et addition des nitrènes

Les additions des carbènes et des nitrènes sur les oléfines sont présentées au chapitre 6 (§ 6.14.2a et 6.15.2a).

Rappel : (schémas 6.100 et 6.116)



(Schéma 6.100)



(Schéma 6.116)

9.8 Cycloadditions [2 + 3], et cas particulier de l'ozone (avec l'ozonolyse)

De nombreux hétérocycles pentagonaux, donc constitués d'atomes de carbones et d'autres éléments comme l'oxygène, l'azote, le soufre, sont préparés par des réactions dites de cycloaddition [2 + 3] qui font intervenir d'une part, un alcène (et parfois

d'autres doubles liaisons) ou un alcyne (ou un nitrile), appelé **dipolarophile,** et d'autre part, des composés ou entités chimiques mésomères le plus souvent instables, libérées *in situ* et appelées **dipoles-1,3** (schéma 9.54). Ces dipôles sont constitués de trois atomes principaux X-Y-Z liés entre eux, et dont les deux atomes terminaux, X et Z, sont susceptibles de porter des charges de signes contraires dans une des formes limites entre lesquelles ils résonnent.

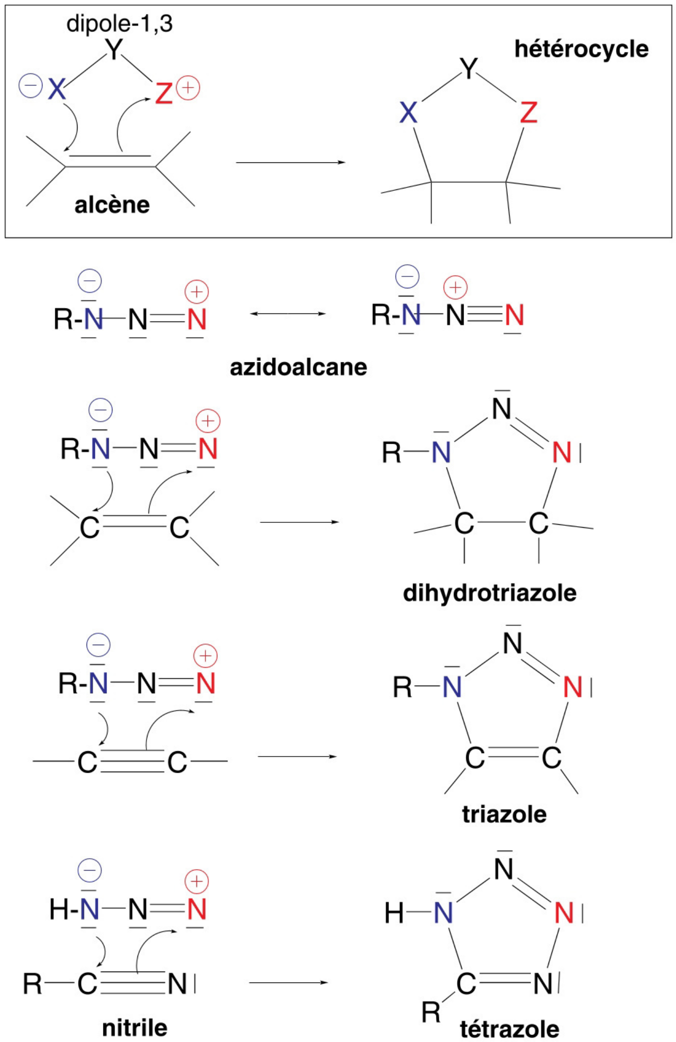


Schéma 9.54

Note : par simplification des schémas, les doublets d'électrons sont représentés exceptionnellement par des tirets.

À titre d'exemple, les dihydrotriazoles sont souvent synthétisés par action d'un azide d'alkyle ou azidoalcane, RN_3, sur un alcène. Le groupe N_3, azido, résonne entre deux formes limites dont l'une affecte deux charges de signes contraires aux deux atomes d'azotes terminaux. Cela permet une attaque de type électrophile de ce groupe sur l'alcène et déclenche le mécanisme de cycloaddition [2 + 3]. La même réaction effectuée avec un alcyne conduit aux triazoles. L'acide azothydrique, HN_3, réagit avec un nitrile pour former un tétrazole.

Il existe essentiellement 2 types de dipoles 1,3.

Les dipoles-1,3 de type 1 ont les caractéristiques suivantes, schéma 9.55 :

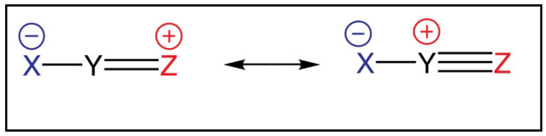


Schéma 9.55

– dans une forme limite du dipole, l'atome Z chargé positivement (sextet d'électrons) forme une double liaison avec l'atome central **Y** neutre, et dans une autre forme limite, Z est neutre, mais forme alors une triple liaison avec l'atome central **Y** chargé positivement ;

– si X, **Y**, et Z appartiennent aux 3 premières périodes du tableau de *Mendéléiev*, Y ne peut être qu'un atome d'azote, Z, un atome de carbone ou d'azote et X, un atome de carbone, d'oxygène ou d'azote.

Il existe des dipoles-1,3 assez stables comme les diazoalcanes, les azides ou l'oxyde nitreux, et d'autres dipoles-1,3 qui sont instables comme les oxydes, imines ou ylures de nitriles souvent formés *in situ* par déshydrohalogénation en milieu basique d'un dérivé halogéné adéquat ou par chauffage d'un composé hétérocyclique (schéma 9.56).

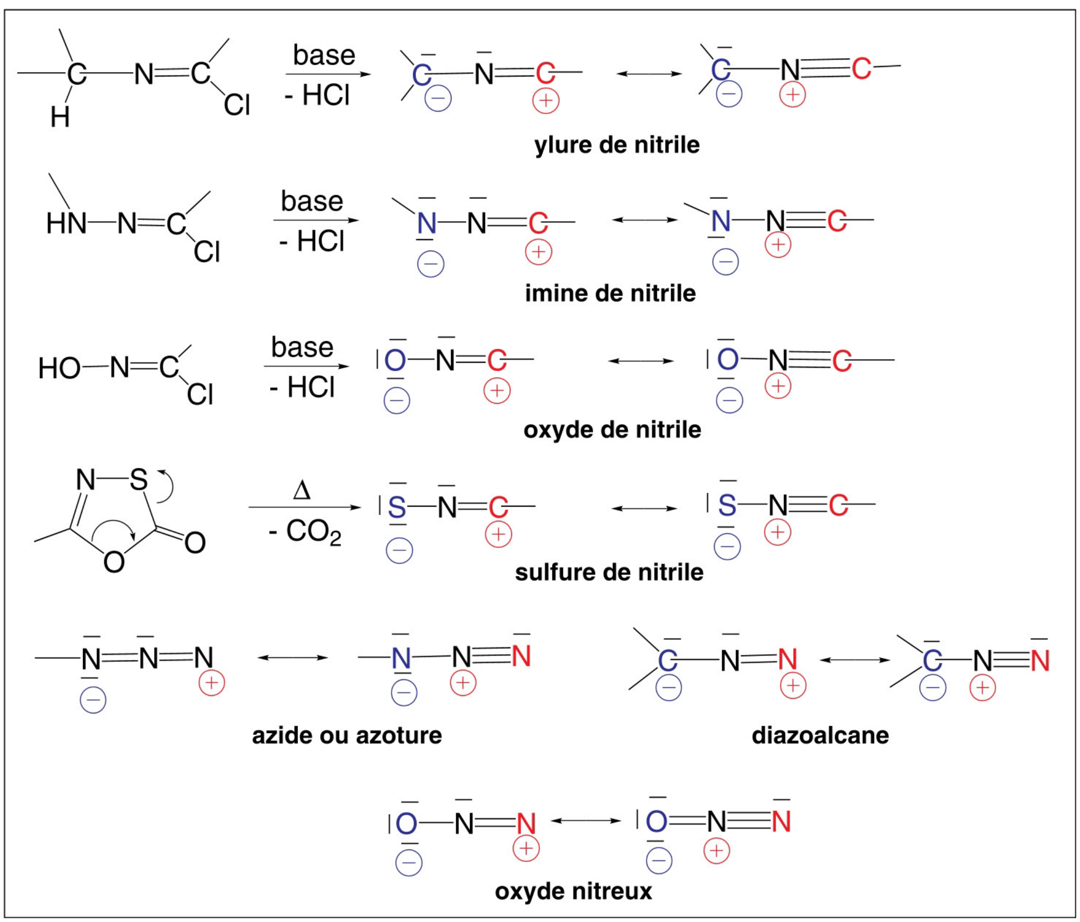


Schéma 9.56

Les dipoles-1,3 de type 2 ont les caractéristiques suivantes (schéma 9.57) :

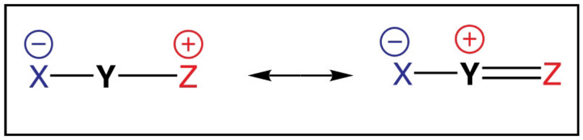


Schéma 9.57

– dans les formes limites de ce dipôle, l'atome chargé positivement Z forme avec l'atome central **Y** une simple ou double liaison. Dans ce dernier cas, Z devient neutre et la charge est portée par **Y** ;

– si X,Y, et Z appartiennent aux 3 premières périodes du tableau de *Mendéléiev*, **Y** ne peut être qu'un atome d'azote ou d'oxygène, X et Z peuvent être des atomes d'oxygène, d'azote ou de carbone.

Quelques dipoles-1,3 sont stables comme les composés nitrés, azoxy, les nitrones et l'ozone. Par contre les ylures de carbonyles, de thiocarbonyles et les azimines sont préparés *in situ* (schéma 9.58).

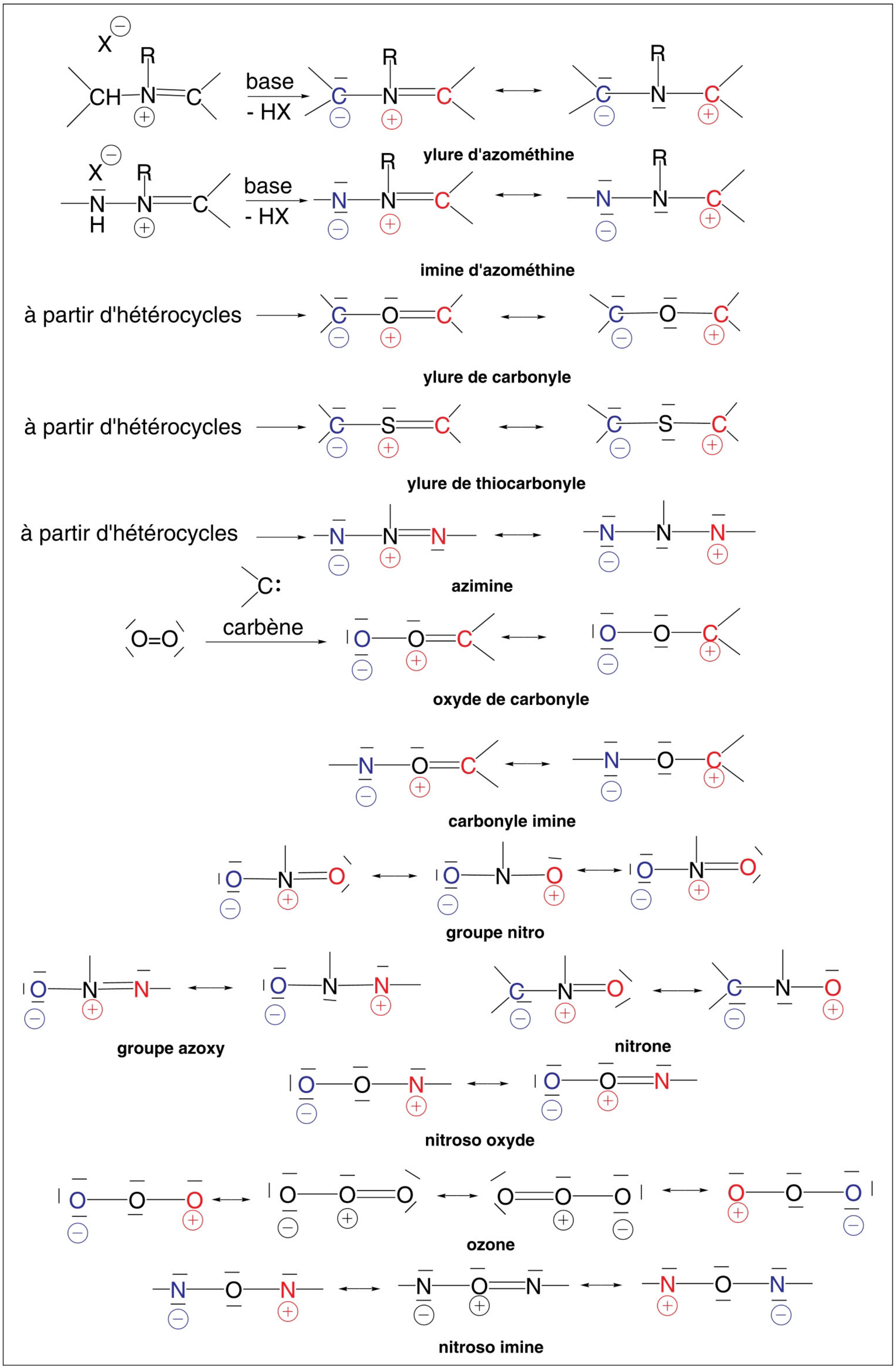

base
- HX
ylure d'azométhine
base
- HX
imine d'azométhine
à partir d'hétérocycles
ylure de carbonyle
à partir d'hétérocycles
ylure de thiocarbonyle
à partir d'hétérocycles
azimine
carbène
oxyde de carbonyle
carbonyle imine
groupe nitro
groupe azoxy
nitrone
nitroso oxyde
ozone
nitroso imine

Schéma 9.58

Les dipolarophiles sont nombreux (figure 9.3). La plupart sont des alcènes ou alcynes acycliques activés par des groupes électroattracteurs -*M*. Il faut y ajouter le benzyne (§ 8.3.4), un benzène dont une double liaison a été remplacée par une triple liaison (composé instable), l'anhydride maléique et le maléimide, composés cycliques, les hétérocumulènes, noms donnés à des composés formés de deux doubles liaisons successives faisant intervenir des hétéroéléments, et des fonctions comme les nitriles, les imines ou les azodicarboxylates.

Dérivés d'alcènes :

CH_2=CH-CN, acrylonitrile, CH_2=CH-COOR (R = alkyl), acrylates,

CH_2=C(Me)-COOR, (R = alkyl),

CH_2=CH-CO-R (R = alkyl ou aryl), vinyl cétones,

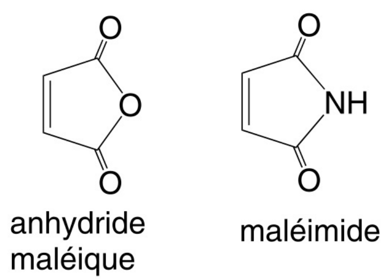
Ph-CH=CH-NO_2, 1-nitro-2-phényléthylène,

$EtCO_2$-CH=CH-CO_2Et (*Z* et *E*), maléates ou fumarates d'éthyle,

NC-CH=CH-CN (*E*), 1,2-dicyanoéthylène,

CH_2=CH-Ph, styrène,

Ph-CH=CH-Ph, *trans*-stilbène.



Dérivés d'alcynes :

R-C≡C-R' (R et R' = aryl ou hétéroaryl), alcynes internes,

R-C≡CH (R = aryl ou hétéroaryl), alcynes terminaux,

RO_2C-C≡C-CO_2R (R = Me ou Et), acétylène dicarboxylate,

NC-C≡C-CN, dicyanoacétylène,

R-CO-C≡C-CO-R' (R = Me, Et, R' = aryl ou hétéroaryl),

HC≡C-CO_2R (R = Me ou Et), propiolates.

Benzyne

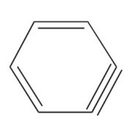


Figure 9.3

Il faut y ajouter, pour généraliser la réaction, et bien qu'ils ne soient ni des alcènes ni des alcynes, les composés suivants (figure 9.4) :

Hétérocumulènes (plusieurs insaturations consécutives faisant intervenir des hétéroéléments et un carbone) :

R-N=C=O, isocyanates,

R-N=C=S (R = alkyl ou aryl), thioisocyanates, R-CO-N=C=O, *N*-acylisocyanates,

R-CO-N=C=S (R = aryl ou CCl_3), *N*-acylisothiocyanates.

Fonctions simples :

R-C≡N, nitrile,

R-C(R)=N-R' (R et R' = alkyl ou aryl), imines,

Et-COO-N=N-COOEt, azodicarboxylate d'éthyle.

- Cas particulier de la cycloaddition de l'ozone, et ozonolyse

L'addition de l'ozone sur un alcène est une cycloaddition [2 + 3] qui conduit à un **molozonide**. Ce composé se réarrange pour fournir l'**ozonide** dans lequel la liaison entre atomes de carbones est rompue. Il peut aussi se former un **diperoxyde** comme composé secondaire qui provient d'une dimérisation d'un dipôle-1,3 intermédiaire (schéma 9.52).

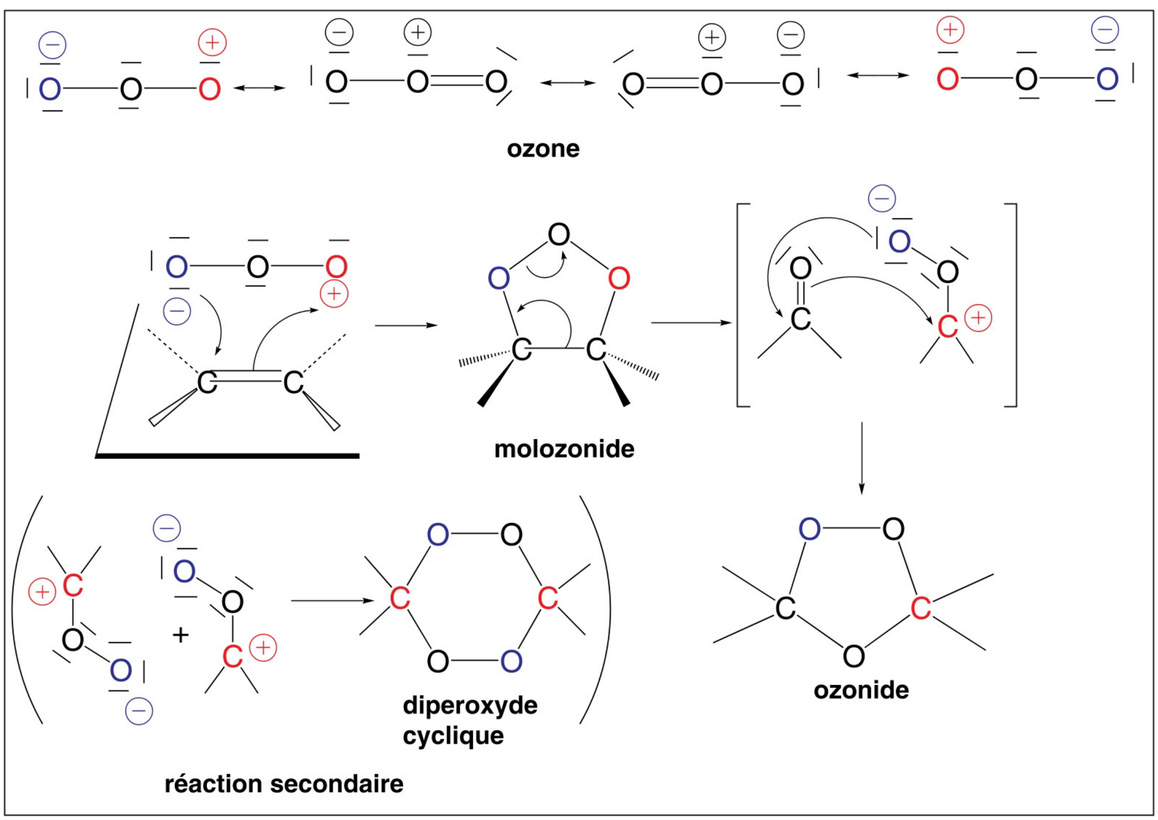


Schéma 9.59

La réaction a lieu dans le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone comme solvant. Les ozonides sont très sensibles à l'hydrolyse. En présence d'eau, ils sont ouverts pour former des cétones ou des aldéhydes selon les substituants des carbones « sp^2 » de l'alcène traité.

Un carbone éthylènique disubstitué par des groupes alkyles conduira à une cétone (<u>non oxydable</u> par le peroxyde d'hydrogène présent dans le milieu réactionnel).

Un carbone éthylènique monosubstitué par un groupe alkyle conduira à un aldéhyde. Les aldéhydes étant très facilement oxydables en acides, et le milieu réactionnel étant très oxydant en raison de la présence de peroxyde d'hydrogène, dans les conditions normales, l'aldéhyde, à peine formé, sera donc oxydé en acide correspondant comme dans l'exemple du schéma 9.60. C'est donc un acide qui sera, dans ce cas et dans les conditions indiquées, le résultat de cette oxydation pour ce carbone.

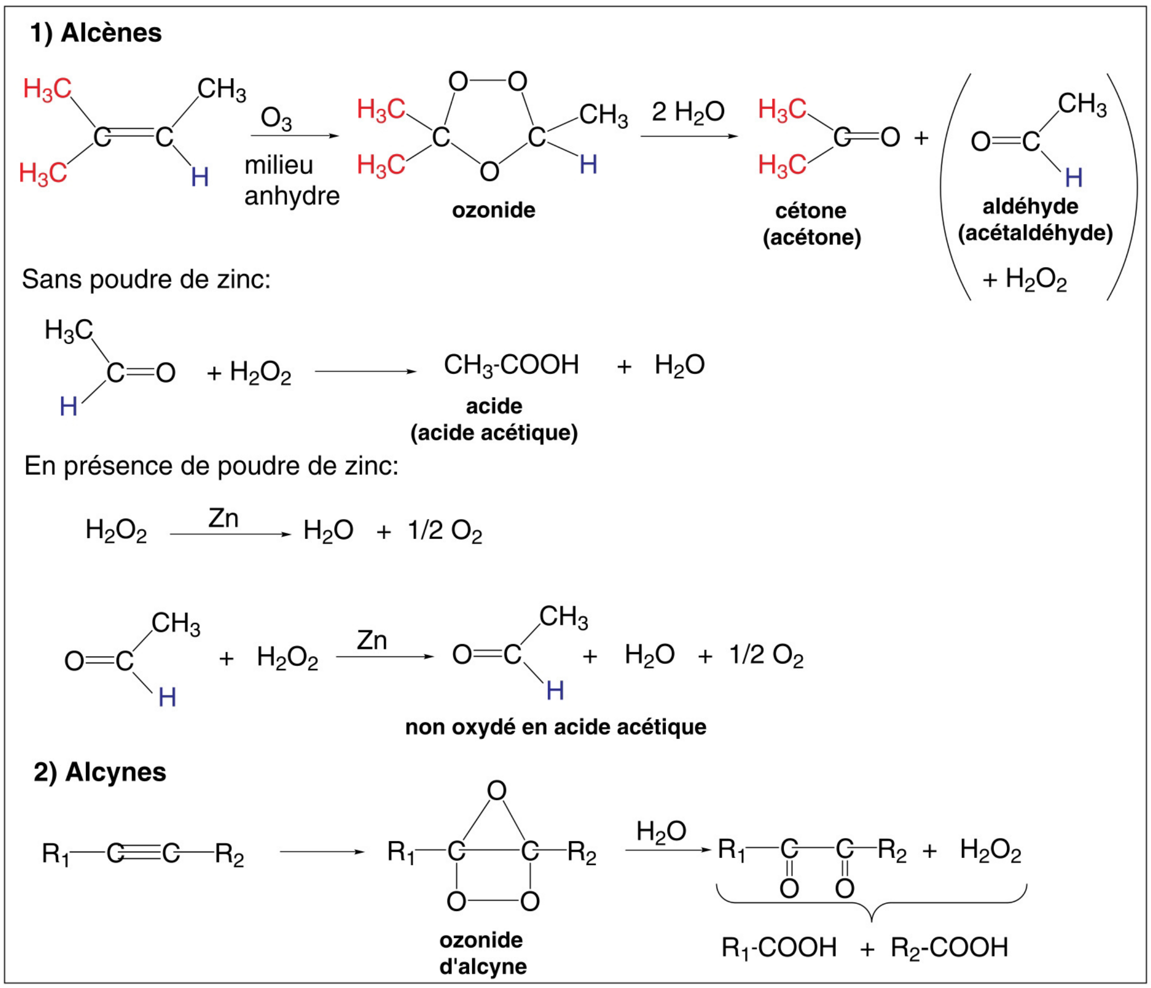


Schéma 9.60

Afin d'éviter cette oxydation de l'aldéhyde formé au début de la réaction, on peut ajouter au mélange réactionnel, de la poudre de zinc qui permet la décomposition du peroxyde d'hydrogène en ses éléments, eau et oxygène (dès son apparition dans le milieu). L'oxygène moléculaire remplace alors le peroxyde d'hydrogène : c'est un très mauvais

oxydant, et dans ces conditions, l'aldéhyde n'est pas oxydé. C'est donc l'aldéhyde qui est finalement le résultat de cette réaction dans les conditions indiquées.

L'ozonolyse est possible avec les alcynes (**2**, schéma 9.60) mais elle est beaucoup plus lente qu'avec les alcènes. L'ozonide résultant réagit avec l'eau en formant une α-dicétone qui est oxydée en deux acides par le peroxyde d'hydrogène présent dans le milieu.

9.10 Réaction de *Diels-Alder* (cycloaddition [4 + 2])

La **réaction de *Diels-Alder*** (1928) est une cycloaddition [4 + 2] qui conduit à la formation d'un composé cyclique appelé **cycloadduit**. Elle s'effectue, sans catalyseur, par chauffage, à sec ou dans un solvant non polaire comme le benzène, entre un composé **diènique** (qui intervient par 4 électrons π) qui peut être un simple diène conjugué (1,3), un composé polyènique conjugué, un ényne (C=C-C≡C) ou un diyne (C≡C-C≡C), et un composé éthylènique ou acétylènique appelé **diènophile** (qui intervient par 2 électrons π).

La plus simple de toutes ces réactions est la cycloaddition de l'éthylène ou éthène (diènophile) avec le buta-1,3-diène (schéma 9.61). La réaction s'effectue en phase gazeuse à 200 °C et fournit le cyclohexène (cycloadduit) mais avec de faibles rendements. C'est donc, dans ce cas, une réaction difficile.

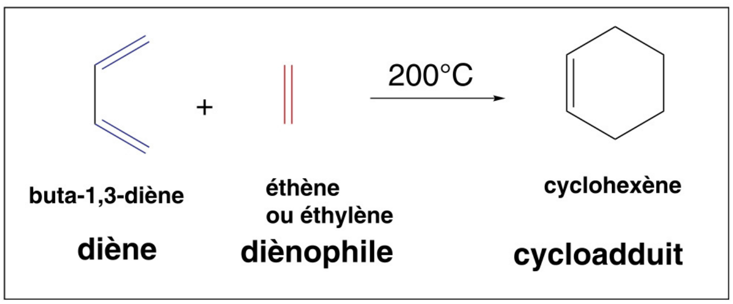


Schéma 9.61

Pour que cette cycloaddition soit rendue plus facile, il faut rendre les réactants plus réactifs. Pour cela, **le diène utilisé doit être riche en électrons** ce qui suppose la présence de substituants à effet électrodonneur $+I$ comme les groupes alkyles et plus particulièrement méthyles (le 2,3-diméthylbuta-1,3-diène ou le *trans,trans*-hexa-2,4-diène). Des composés diéniques cycliques sont aussi utilisés comme le cyclohexa-1,3-diène ou le cyclopenta-1,3-diène, ou même des composés aromatiques comme l'anthracène (le benzène ne réagit pas et le naphtalène réagit très difficilement), ou hétérocyclique comme le furane qui possède un *caractère diènique* important bien qu'il soit un composé aromatique. La figure 9.4 rassemble quelques diènes utilisés dans ces réactions.

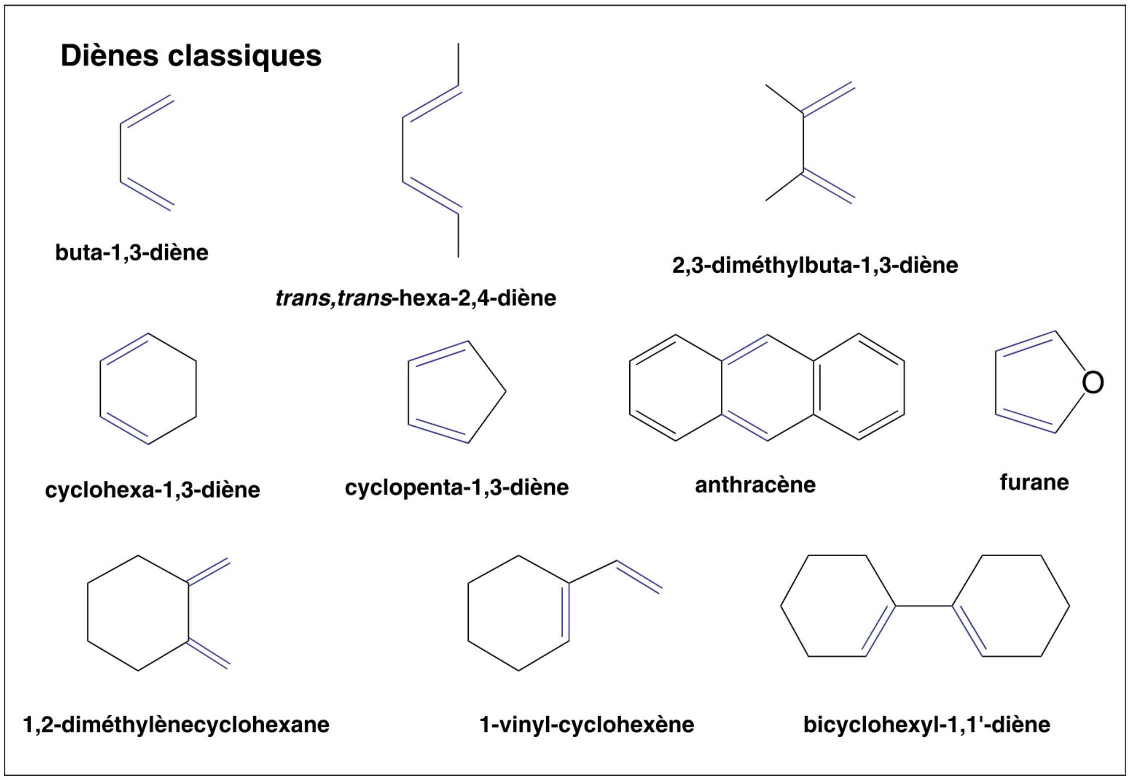


Figure 9.4

Inversement, **les meilleurs diènophiles, sont ceux dont les carbones éthylèniques ont de faibles densités électroniques**, car substitués par des groupes électroattracteurs -*I* (CF_3, CH_2OH, CH_2Cl, CH_2CN, CH_2COOH) et surtout -*M* (CHO, CO-R (R = alkyl ou aryl), COOH, COOR, COCl, CN, ou une double liaison, cas particulier où le diènophile est aussi un diène). Certains alcynes peuvent servir de diènophiles : dans ce cas, seuls 2 électrons π parmi les 4 présents dans la triple liaison interviennent dans cette réaction (par exemple, le propiolate de méthyle, ou le benzyne formé *in situ*). Quelques uns d'entre eux parmi les plus employés sont présentés dans la figure 9.5.

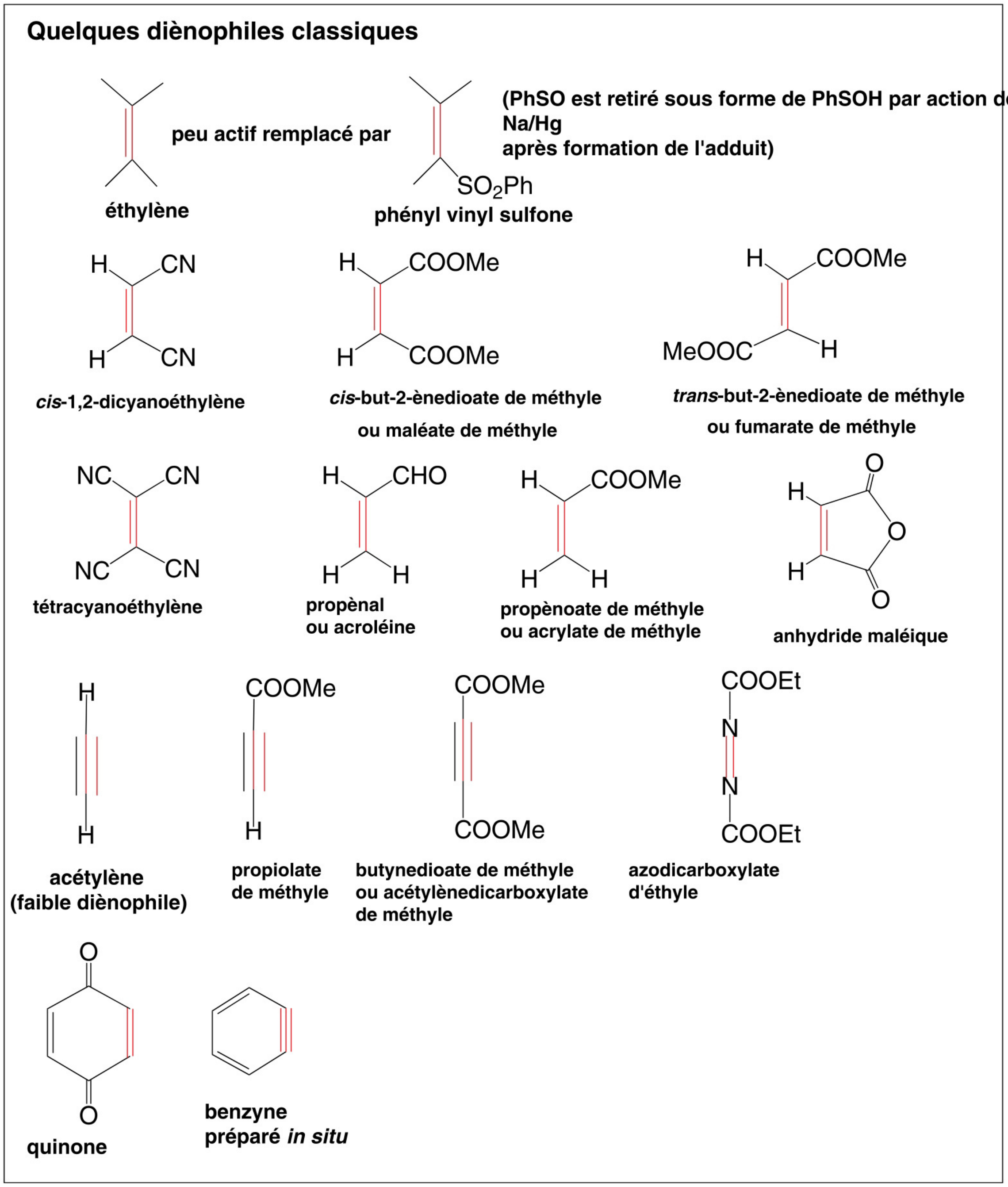


Figure 9.5

Certaines fonctions présentant une double ou triple liaison comme les nitriles, R-C≡N, les imines, >C=N-, les composés azo, R-N=N-R', nitroso, R-N=O, ou cétoniques, >C=O, peuvent être aussi des diènophiles, dans certaines conditions, et avec des substituants de type électroattracteur -*M*. Il résulte de ces cycloadditions des cycloadduits hétérocycliques. Enfin, l'oxygène, O=O, dans l'état singulet réagit sous rayonnement ultraviolet avec les diènes pour former des peroxydes cycliques.

La réaction de ***Diels-Alder*** **est une réaction concertée**. La formation de nouvelles liaisons avec création d'un cycle se fait en une seule étape. L'état de transition peut être représenté par des flèches montrant le mouvement électronique impliqué.

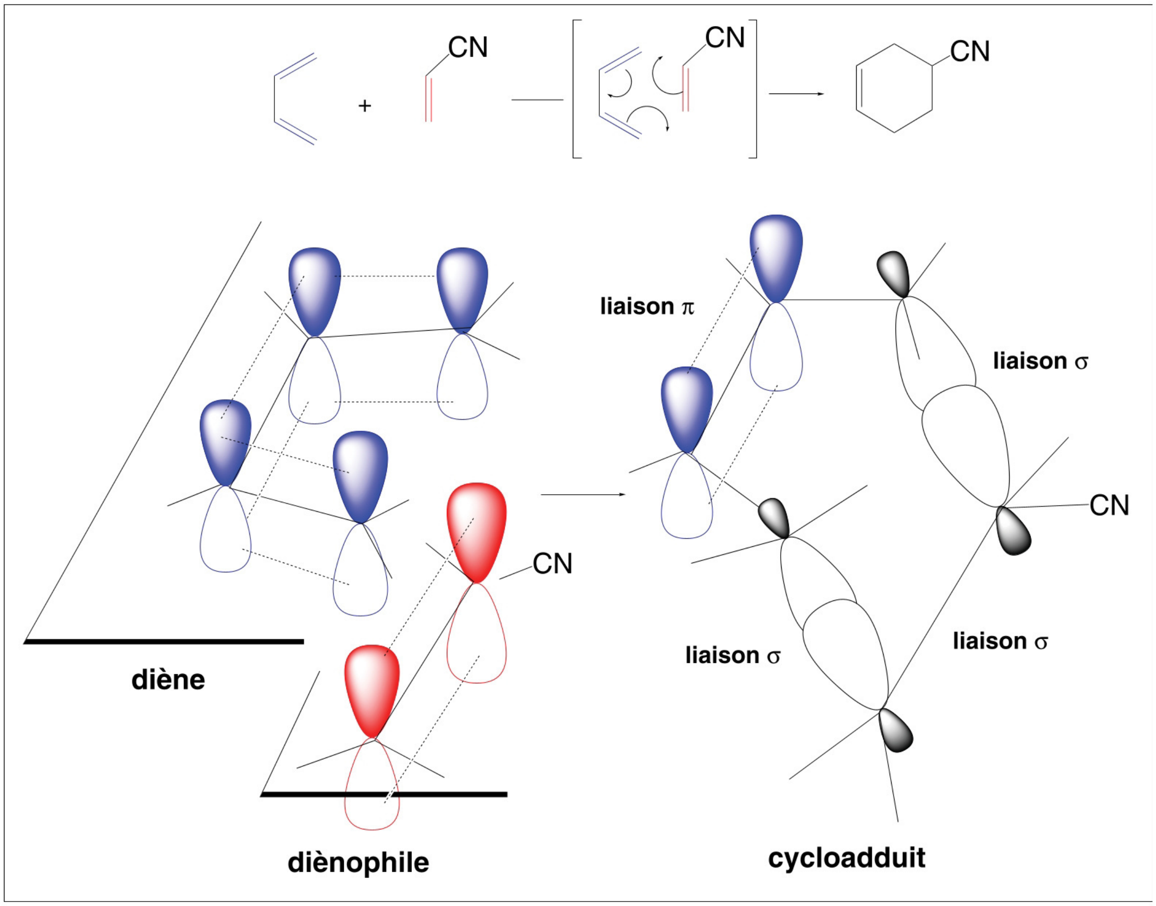


Schéma 9.62

Dans le schéma 9.62, les orbitales « p » des carbones du buta-1,3-diène et de l'acrylonitrile sont représentées. Les orbitales « p » du diènophile et des carbones 1,4 du diène se recouvrent lors de la réaction de cycloaddition pour former **simultanément** deux liaisons **σ** dans le **cycloadduit**. Tout se passe donc du même côté du plan « sp^2 » du diènophile. Cela peut avoir lieu sur l'un ou l'autre côté de ce plan.

Les deux nouvelles liaisons **σ** sont créées simultanément.

Ce mécanisme explique le caractère stéréospécifique de ces cycloadditions.

Un diènophile « *cis* » conduit à un cycloadduit « *cis* ». Le résultat est similaire pour les diènophiles « *trans* » (schéma 9.63). **La stéréochimie du diènophile est conservée**.

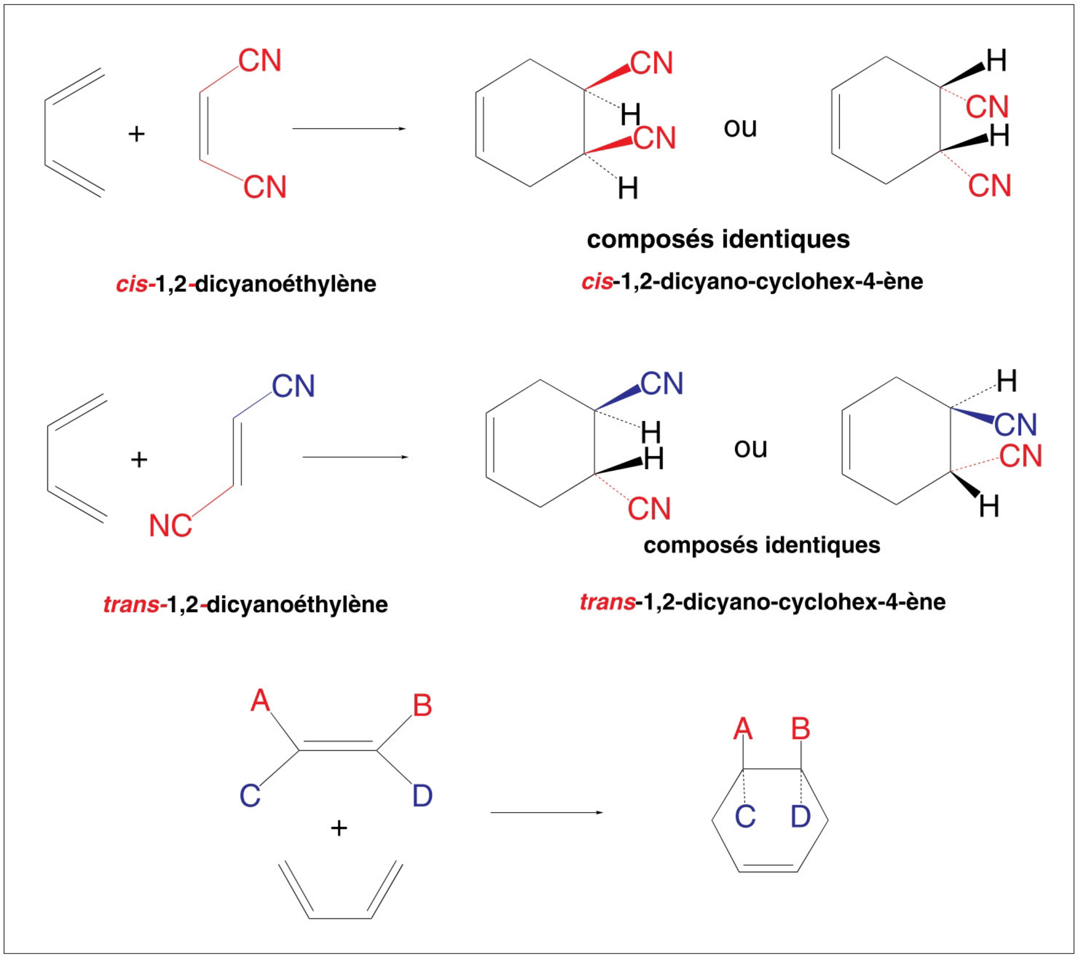


Schéma 9.63

Si le *cis*-1,2-dicyanoéthylène réagit avec, d'une part, le *trans-trans*-1,4-diphénylbutadiène et, d'autre part, avec le *cis-trans*-1,4-diphénylbutadiène (schéma 9.64), les groupes phényles sur le cyclohexène dans le cycloadduit sont, dans le premier cas, en position *cis*, et dans le second cas, en position *trans* ce qui montre que la réaction de cycloaddition est **stéréospécifique et l'addition *syn*. La stéréochimie du diène est conservée dans le cycloadduit**.

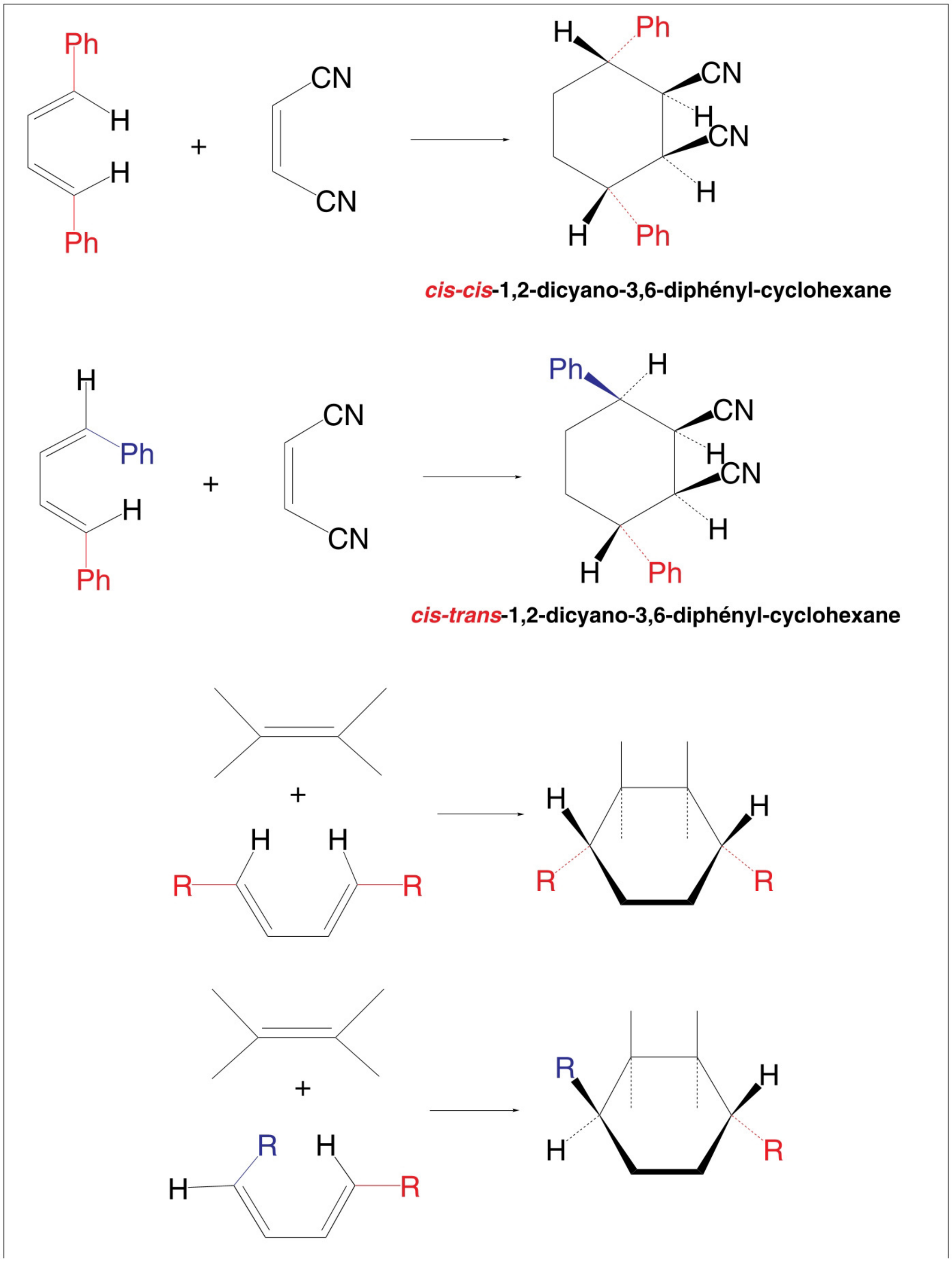


Schéma 9.64

Lorsque le diène est un composé cyclique, comme le cyclopentadiène, et que l'éthylènique est dissymétrique, deux types de composés peuvent être formés : si le groupe le plus volumineux du diènophile se trouve sous le diène, l'addition est « *endo* », dans le cas contraire, l'addition est « *exo* ». **Dans la majorité des cas c'est le composé « *endo* » (du grec, en dedans) qui est obtenu**, mais il est possible dans certains cas que le composé « *exo* » (du grec, en dehors) soit aussi présent (schéma 9.65).

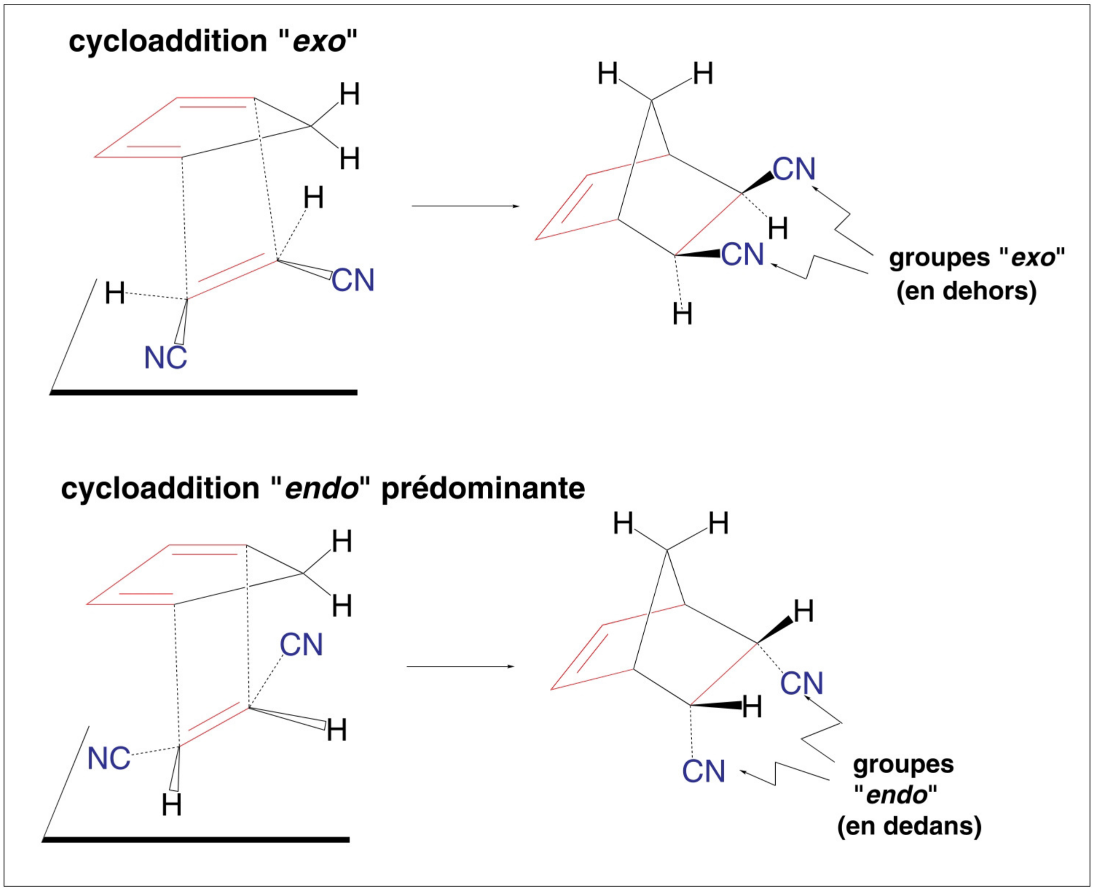


Schéma 9.65

La prédominance du composé « *endo* » serait le résultat de l'interaction entre les orbitales « p » du diène et celles des groupes substituant le diènophile dans la mesure où ils portent des doubles ou triples liaisons ce qui permet une formation plus rapide de ce composé (cinétiquement favorisé) comparée à celle du composé « *exo* ». Cette prédominance du composé « *endo* » dans ces cycloadditions est désignée sous l'appellation de **règle « *endo* »**. Dans la réaction entre cyclopentadiène et acrylonitrile, il y a interaction entre une orbitale « p » d'une double liaison du diène avec l'une des orbitales « p » du carbone de la fonction nitrile (schéma 9.66).

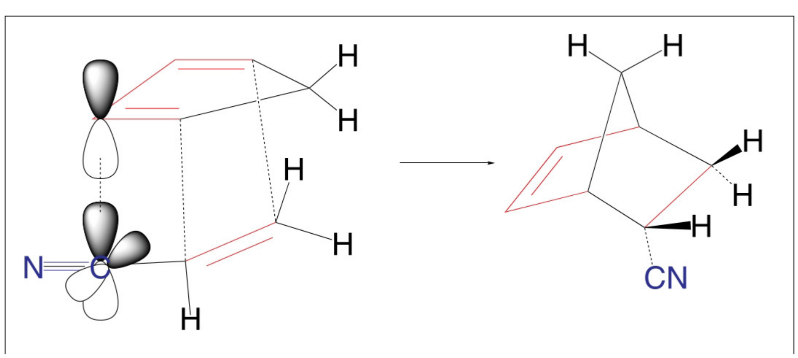


Schéma 9.66

L'addition de l'anhydride maléique au cyclopentadiène fournit encore un cycloadduit « *endo* » pour des raisons semblables.

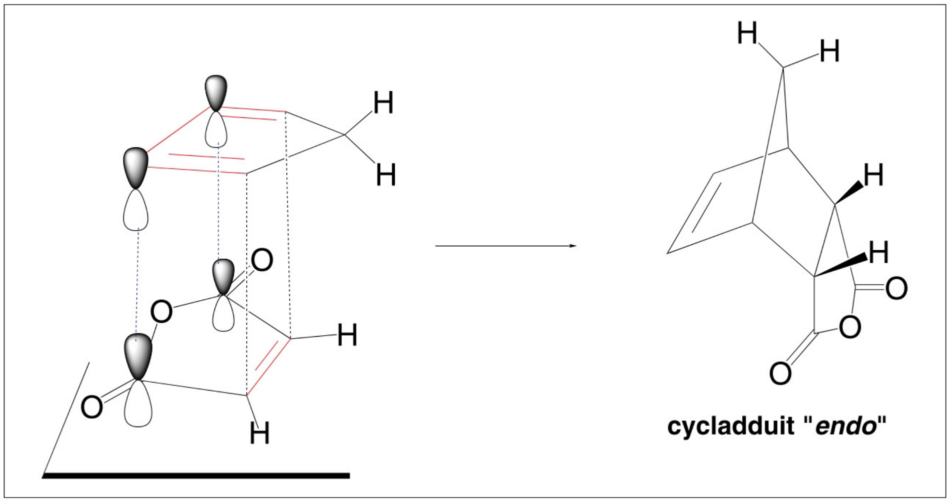


Schéma 9.67

La cycloaddition pouvant s'effectuer de part et d'autre du plan éthylènique du diènophile, les deux produits qui en résultent sont des cycloadduits « *endo* » énantiomères si un carbone asymétrique est créé (schéma 9.67). On obtient donc un racémique.

Pour que la réaction devienne énantiosélective, certaines méthodes ont été utilisées. La plus classique concerne l'addition d'un acrylate de (-) ou (+)-phénylmenthyle chiral sur le cyclopentadiène en présence d'un catalyseur, le tétrachlorure de titane, un acide de *Lewis*. La présence du groupe chiral sur l'acrylate influe sur l'orientation de la réaction ce qui permet de favoriser la formation de l'un des deux énantiomères possibles. Le retrait par hydrolyse du groupe (-) ou (+)-phénylmenthyle, copule chirale, conduit à un cycloadduit acide chiral (schéma 9.68).

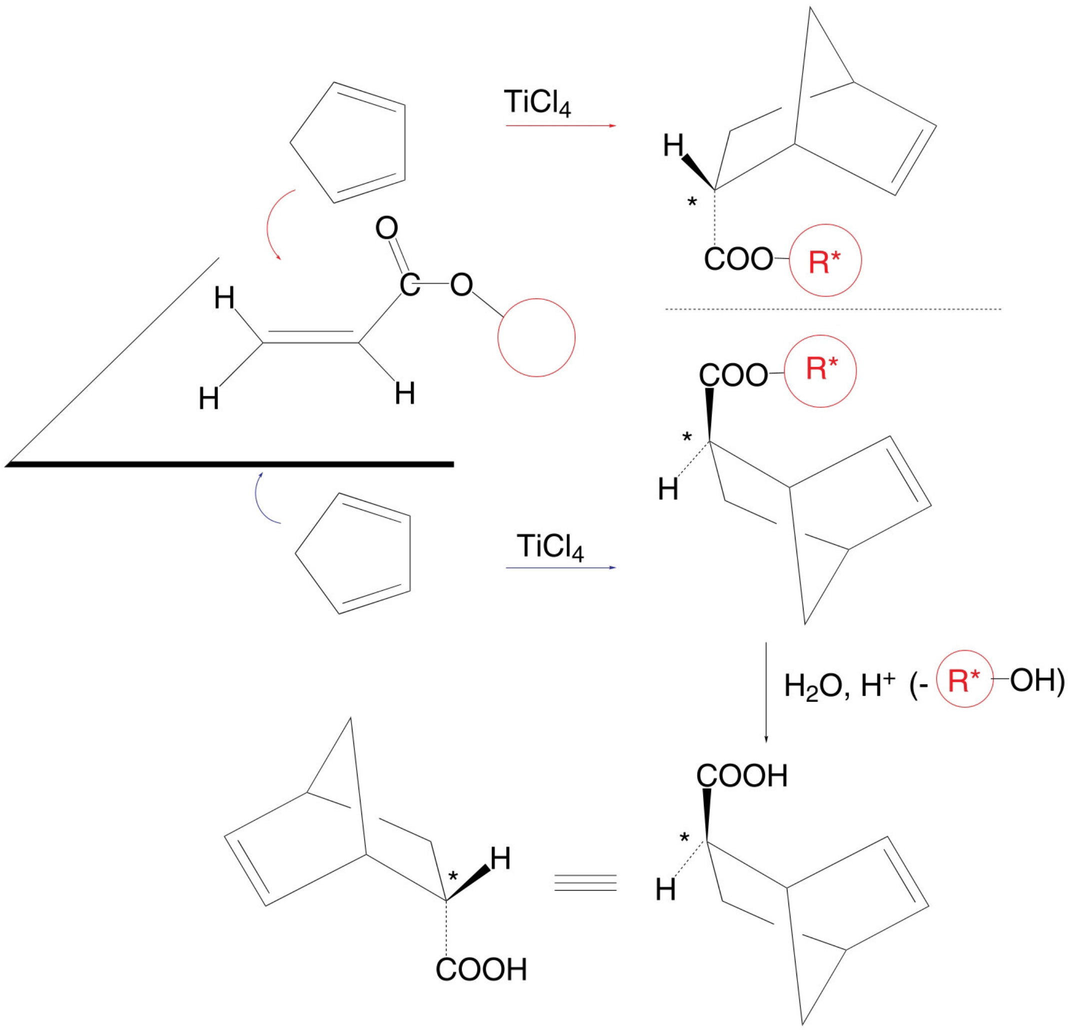


Schéma 9.68

Lorsqu'une réaction de *Diels-Alder* est effectuée avec un diène et un diènophile dissymétriques, plusieurs composés (sans compter les stéréoisomères) peuvent être obtenus (schéma 9.69). Pour des raisons d'interactions d'orbitales entre doubles liaisons et groupes substituants, on remarque une régiosélectivité. **Les composés *ortho* et *para* sont prédominants par rapport aux composés *méta***. Avec le nitroéthylène (Y = NO_2), il n'y a pas de composé *méta*. Le retrait du groupe nitro dans le cycloadduit est utilisé pour obtenir des réactions de cycloadditions de ce type, régiosélectives.

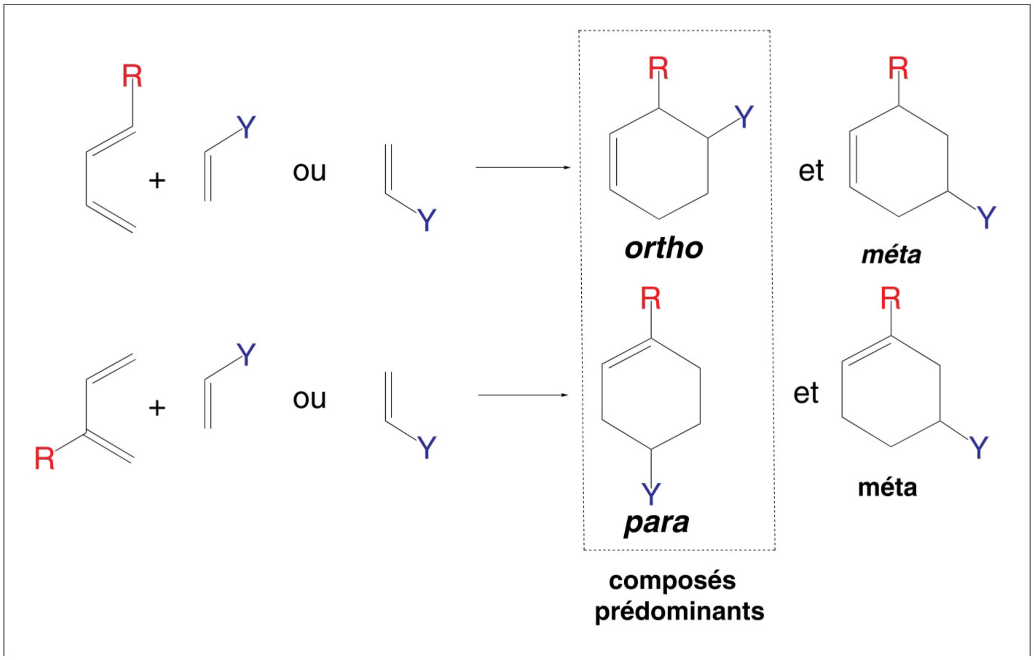


Schéma 9.69

La plupart des réactions de cycloadditions sont **réversibles**. C'est aussi le cas de la réaction de *Diels-Alder*. La réaction inverse est appelée simplement **réaction de *rétro Diels-Alder*** ou ***dégradation rétro-diènique***. Elle s'effectue par chauffage de l'adduit mais peut conduire, dans certains cas, à des diènes ou diènophiles différents de ceux à l'origine de l'adduit.

Le cyclohexène qui peut être obtenu par cycloaddition de butadiène et d'éthylène (mais ce n'est pas sa meilleure méthode de préparation) est utilisé comme générateur de butadiène au laboratoire, par chauffage (schéma 9.70).

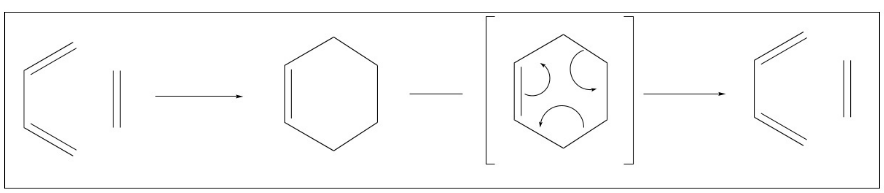


Schéma 9.70

Toutefois, le plus souvent, le butadiène (gaz) est obtenu de manière plus pratique par chauffage de 3-sulfolène (un solide) (schéma 9.71).

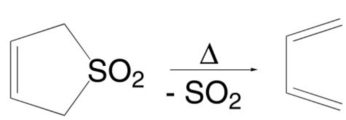


Schéma 9.71

On appelle **réactions *auto Diels-Alder*** les réactions de cycloaddition [2 + 4] qui s'effectuent entre composés diéniques de même nature. Le cyclopentadiène réagit sur lui-même pour former le dicyclopentadiène, un composé tricyclique stable à température ordinaire (c'est ainsi qu'il est stocké) et qui, par chauffage, libère le cyclopentadiène (schéma 9.72).

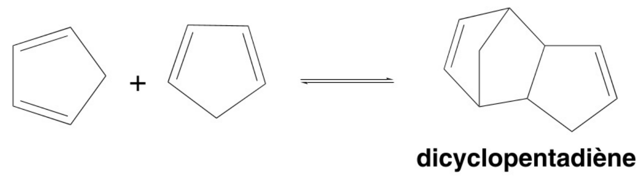


Schéma 9.72

On appelle **réactions *homo Diels-Alder***, des réactions très spécifiques qui font intervenir un diène non conjugué et un diènophile (schéma 9.73).

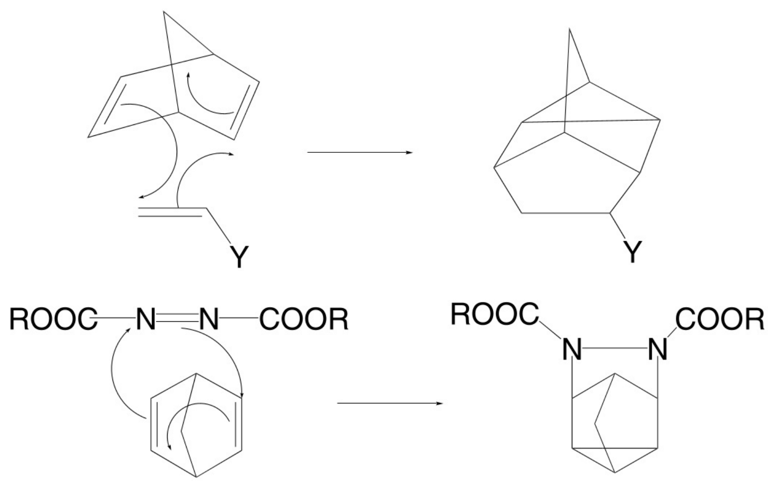


Schéma 9.73

9.10 Addition d'oléfines entre elles (ène-synthèse)

Les oléfines qui ont un hydrogène sur le substituant en α de la double liaison sont susceptibles de s'additionner sans catalyseur à un composé de type diènophile (double ou triple liaison activée) utilisé dans les réactions de *Diels-Alder* (qui peut être appelé dans ce cas un **ènophile**). Le mécanisme est concerté (schéma 9.74). Par contre, lorsqu'un acide de *Lewis* est utilisé pour activer la réaction, le mécanisme pourrait être décrit par plusieurs étapes.

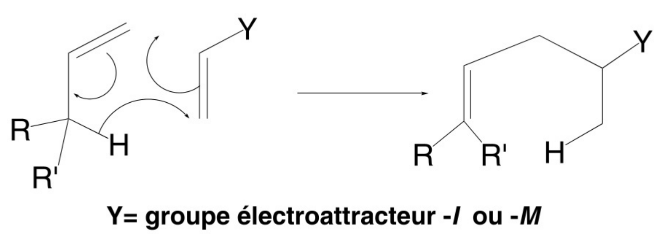


Schéma 9.74

Chapitre 10

Les réactions d'addition sur les groupes carbonyle, imine, et nitrile

Sommaire :

10.1 Généralités

Les groupes carbonyle, C=O, imine, C=N- et nitrile, C≡N, ont un caractère commun, **une forte polarisation des liaisons,** qui est la conséquence de la différence des électronégativités entre le carbone et les hétéroéléments O, S, ou N. Il existe donc un effet électroattracteur -*I* auquel s'ajoute une délocalisation des électrons **π** qui affecte une charge positive au carbone et une charge négative à l'hétéroélément (figure 10.1).

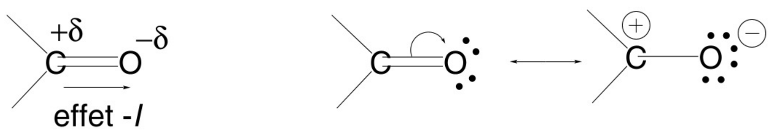


Figure 10.1

Il en résulte que les réactifs nucléophiles attaquent le carbone, et les réactifs électrophiles, l'hétéroélément. Les additions radicalaires sont particulièrement rares.

A priori, la réaction peut débuter, soit par l'attaque d'un électrophile **Y** ou $\mathbf{Y}^{+}$ sur l'oxygène, soit par celle d'un nucléophile **Nu :** ou **Nu**⁻ sur le carbone. **Généralement, ces additions sont initiées par l'attaque nucléophile sur le carbone.** C'est l'étape la plus lente de l'addition, celle qui donne la vitesse de la réaction complète. Elle est suivie de l'attaque d'un électrophile, étape rapide (schéma 10.1).

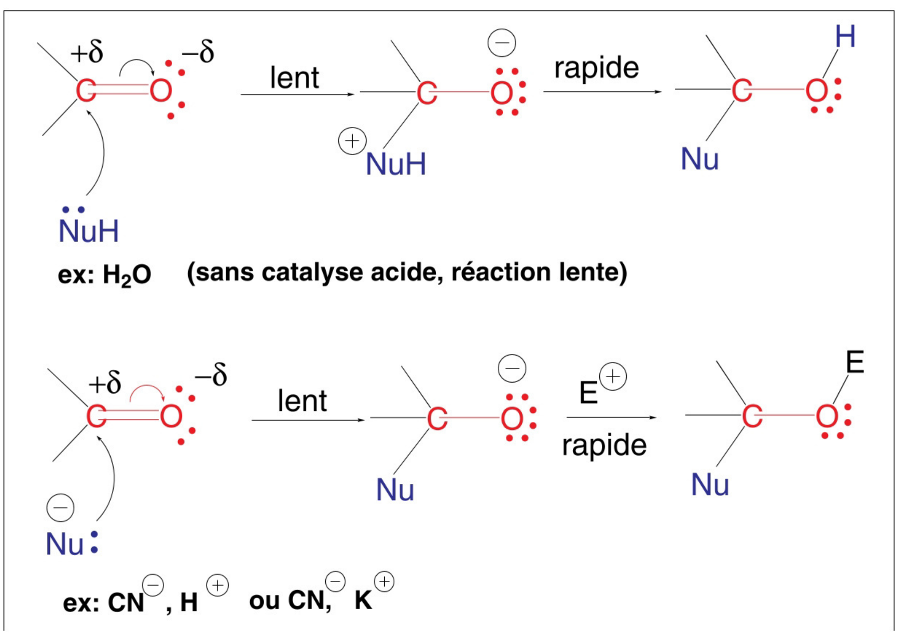


Schéma 10.1

Les réactions d'additions qui débutent par l'attaque de l'oxygène par un réactif électrophile sont moins fréquentes, elles ont lieu en présence d'un acide fort ou d'un acide de *Lewis*. La protonation de l'hétéroélément augmente le caractère positif du carbone avec formation d'un ion carbonium (étape rapide) ce qui facilite l'attaque du nucléophile présent, qui reste toutefois l'étape lente du mécanisme. La réaction se termine par

une déprotonation (schéma 10.2). L'acide joue alors le rôle d'un catalyseur. C'est le cas de l'hydratation (§ 10.2.2), entre autres.

L'eau est un faible nucléophile et son addition est lente en l'absence d'acide. La présence d'acide augmente sensiblement la vitesse de cette réaction. Par contre, des nucléophiles forts comme l'ion cyanure réagissent sans l'aide d'un acide.

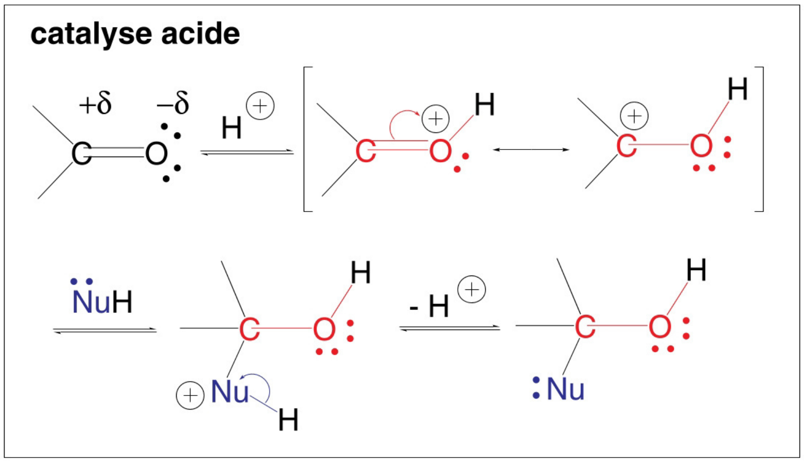


Schéma 10.2

La quantité d'acide ajoutée à une réaction comme catalyseur doit être contrôlée afin qu'un excès n'induise pas une diminution de la concentration en nucléophile. Ainsi, l'addition d'amines sur les cétones s'effectue en présence d'une faible quantité d'acide. Un excès conduit à un sel d'ammonium et à une diminution des amines libres. Il existe donc pour chacune de ces réactions un pH défini pour lequel la réactivité est maximale.

Des liaisons « hydrogènes » peuvent aussi activer l'attaque du nucléophile. Le groupe carbonyle peut former avec un acide ou un solvant protique une liaison « hydrogène » qui permet une augmentation de la charge partielle positive du carbone de C=O (figure 10.2).

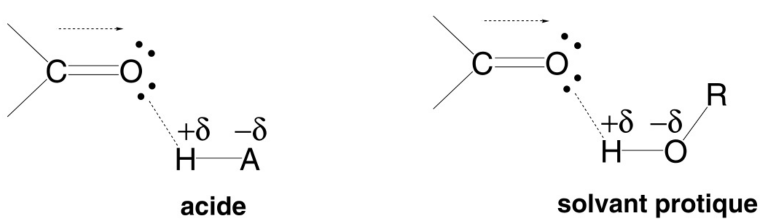


Figure 10.2

Par ailleurs, la catalyse basique permet d'augmenter la réactivité d'un nucléophile NuH en le déprotonant en Nu⁻, ce qui le rend plus actif (exemple : HCN et CN^-) (schéma 10.3).

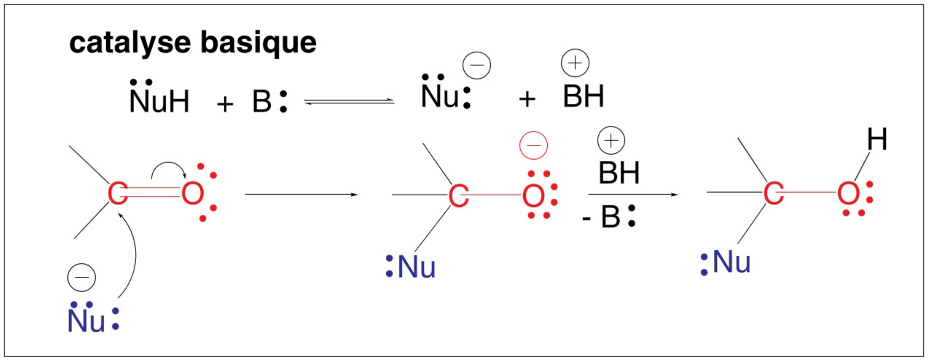


Schéma 10.3

La nature des substituants portés par le carbone fonctionnel a une grande importance sur la vitesse de la réaction d'addition. Le méthanal, HCHO, est plus réactif que l'éthanal, CH_3CHO, lui-même plus réactif que la propanone, CH_3COCH_3, dans la mesure où les groupes méthyles par leurs effets électrodonneurs $+I$ diminuent le caractère positif du carbone (figure 10.3). Ainsi, les aldéhydes sont généralement plus réactifs que les cétones, pour une série homogène donnée.

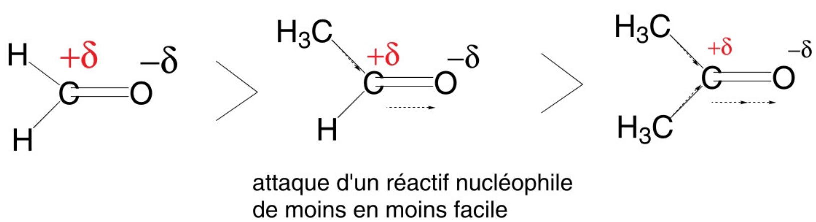


Figure 10.3

La présence de substituants à effets électroattracteurs -*I* comme CH_2Cl augmente sensiblement la vitesse de la réaction, et inversement pour les groupes à effets électrodonneurs $+I$ (figure 10.4).

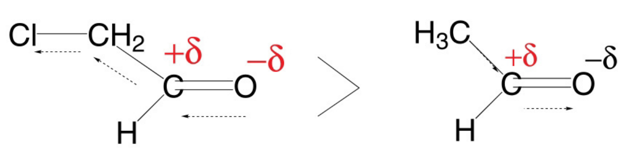


Figure 10.4

Les cétones et aldéhydes aromatiques sont moins réactifs que leurs équivalents aliphatiques, en raison de la délocalisation sur le cycle de la charge positive, conséquence de la résonance (schéma 10.4).

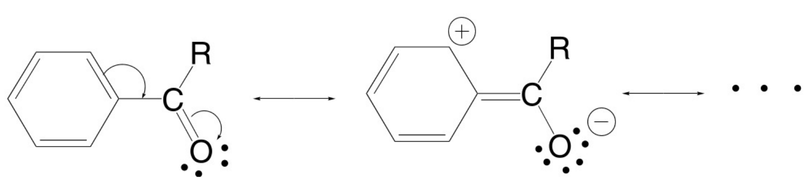


Schéma 10.4

Le volume des substituants a aussi une importance sur la vitesse de la réaction d'addition. Les substituants volumineux gênent l'approche du réactif nucléophile et diminuent la vitesse de la réaction. La di-*t*-butylcétone $((CH_3)_3C)_2C{=}O$ ne réagit qu'avec des réactifs nucléophiles de faible volume et de haute réactivité (figure 10.5).

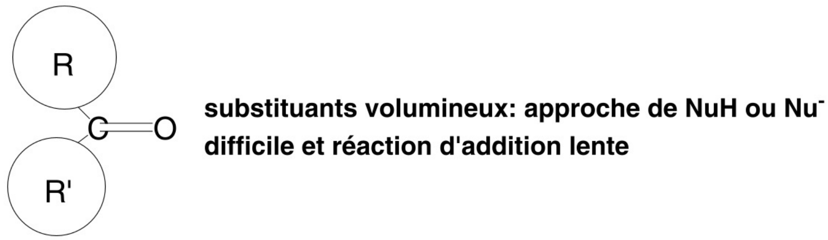


Figure 10.5

À l'inverse, et pour un groupe fonctionnel donné, l'augmentation du volume du nucléophile utilisé peut rendre la réaction moins facile.

On peut donc en conclure que les substituants du carbone interviennent sur la vitesse de l'addition par leurs effets électronique et stérique, au même titre que le volume du nucléophile.

La conjugaison du groupe fonctionnel avec une double liaison et la délocalisation électronique qui en résulte rend possible des additions-1,4. Les additions-1,2 sur le groupe fonctionnel sont rendues plus difficiles en raison de la diminution de la charge partielle positive du carbone (schéma 10.5).

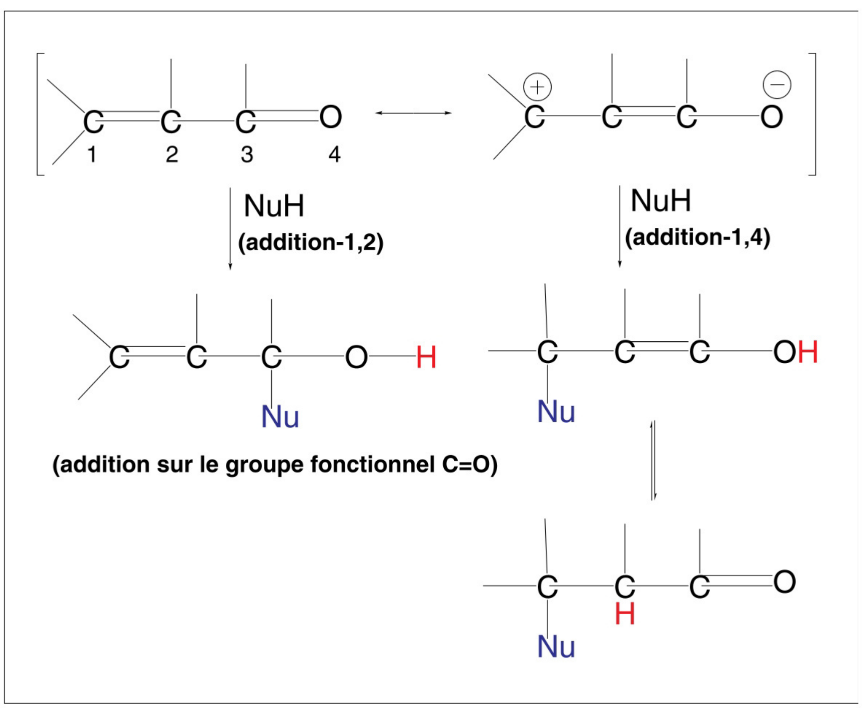


Schéma 10.5

Si la réaction d'addition est facilement réversible, le contrôle de la réaction est thermodynamique et l'addition est de type-1,4, car dans ce cas le produit formé est plus stable thermodynamiquement que celui résultant de l'addition-1,2 (la présence du groupe fonctionnel stabilise plus le produit résultant de la réaction qu'une double liaison). Toutefois, dans ce cas, la gêne stérique apportée par les substituants du composé de départ peut orienter plus encore que les effets électroniques, l'addition en 1,4 ou sur le groupe fonctionnel. La présence d'un groupe volumineux sur C_1 comme phényle a pour conséquence d'orienter la réaction plutôt vers l'addition sur C=O. Inversement, la substitution du groupe C=O par un groupe volumineux comme *t*-butyle oriente plutôt l'addition en 1,4.

Il existe trois grands types de réactions d'additions sur les groupes carbonyles, imines et nitriles :

– **l'addition simple sur la double liaison fonctionnelle ;**

– **l'addition de composés azotés suivie d'une élimination avec formation d'une double liaison >C=N-** (**une condensation**, voir ci-dessous) ;

– **l'addition d'un carbanion.**

Il faut y ajouter **les réactions faisant intervenir le transfert d'un ion hydrure, la réaction de *Wittig,* la condensation benzoïnique, l'addition des organométalliques et la réaction de *Reformatsky.***

Remarque : le terme « **condensation** » est équivoque car il indique dans la littérature ancienne l'addition pure et simple d'un réactif à un autre avec formation d'un seul composé (ex : formation de cyanhydrine à partir d'un aldéhyde et de HCN), et plus souvent, maintenant, l'addition de deux molécules formant un composé unique qui subit l'élimination immédiate ou non d'une petite molécule comme l'eau ou un alcool avec formation ou non d'une double liaison (ex : réaction entre amine primaire et composé carbonylé, cétone ou ester avec formation respectivement d'une imine >C=N- et d'un amide -CO-NHR). Dans ce dernier cas, il s'agit d'une addition-élimination.

10.2 Réactions de simple addition sur le groupe carbonyle

10.2.1 – Réduction (voir aussi § 13.7)

10.2.1a – Hydrogénation catalytique

La réduction des aldéhydes et cétones simples (ne possèdant pas d'autres fonctions dans leurs molécules) peut être effectuée par l'hydrogène en présence d'un catalyseur (platine, palladium ou ruthénium), une **hydrogénation catalytique.** Les alcools correspondants, primaires pour les aldéhydes, et secondaires pour les cétones, sont obtenus (schéma 10.6).

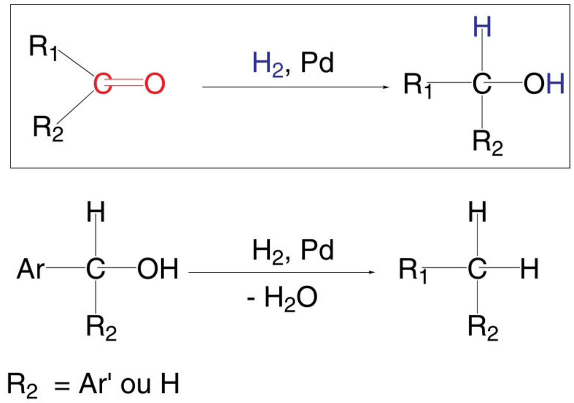


Schéma 10.6

Les cétones et aldéhydes aromatiques peuvent être réduits en hydrocarbures après leurs réductions en alcools.

10.2.1b – Hydrures métalliques ($LiAlH_4$ et $NaBH_4$) (voir aussi § 13.7.2)

La réduction catalytique par l'hydrogène présente un grand inconvénient lorsque la molécule contient des doubles ou triples liaisons carbone-carbone ou carbone-azote, car elles sont réduites avant les fonctions carbonylées. C'est pourquoi on lui préfère d'autres méthodes de réduction, chimiques. La plus importante est celle qui utilise **l'hydrure de lithium aluminium**, **$AILiH_4$,** dans un solvant aprotique anhydre, comme le diéthyléther ou le THF, dans lequel il a la particularité d'être soluble. La réaction s'effectue en phase homogène ce qui est préférable sur le plan des interactions intermoléculaires à une réaction en phase hétérogène solide-liquide. L'emploi de $AILiH_4$ a l'avantage d'être utilisable avec tous les aldéhydes et cétones contenant ou non des doubles et triples liaisons mais aussi des groupes OR, NR_2, F, qui ne sont pas transformés.

Lorsqu'un réactif permet d'agir de manière spécifique sur une fonction donnée parmi les autres présentes dans une molécule, on dit qu'il est, dans ce cas, **chimiosélectif.**

Toutefois, les doubles ou triples liaisons ne doivent pas être conjuguées avec le groupe carbonyle car elles risquent d'être elles aussi réduites, selon la nature de la molécule.

Certains groupes réductibles comme CN, NO_2 ou COOR sont aussi réduits.

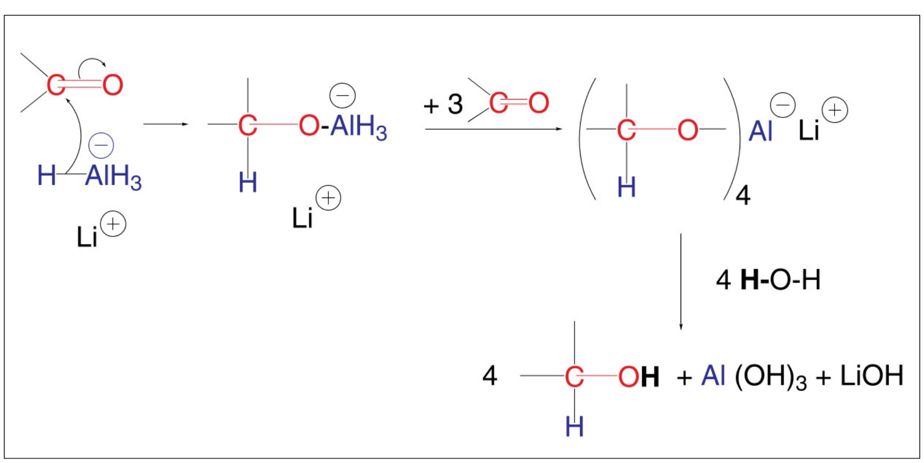


Schéma 10.7

Une molécule de AILiH$_4$ forme un complexe à partir de quatre molécules de composé carbonylé (schéma 10.7) par attaques d'ions hydrures sur le carbone fonctionnel et formations de liaisons O-Al. L'action de l'eau dans la dernière phase de la réduction permet le remplacement de l'aluminium par quatre atomes d'hydrogène ce qui libère quatre molécules d'alcool.

Un autre hydrure très utilisé est **le borohydrure de sodium, NaBH$_4$,** qui a l'avantage sur LiAIH$_4$ de pouvoir être utilisé dans l'eau ou les alcools (solvants protiques polaires) ce qui augmente le nombre des molécules réductibles et en particulier celles insolubles dans l'éther ou le THF, souvent très polaires, ne pouvant donc pas être réduites par AILiH$_4$.

Par ailleurs, NaBH$_4$ ne réduit pas les fonctions CN, NO$_2$ et COOEt.

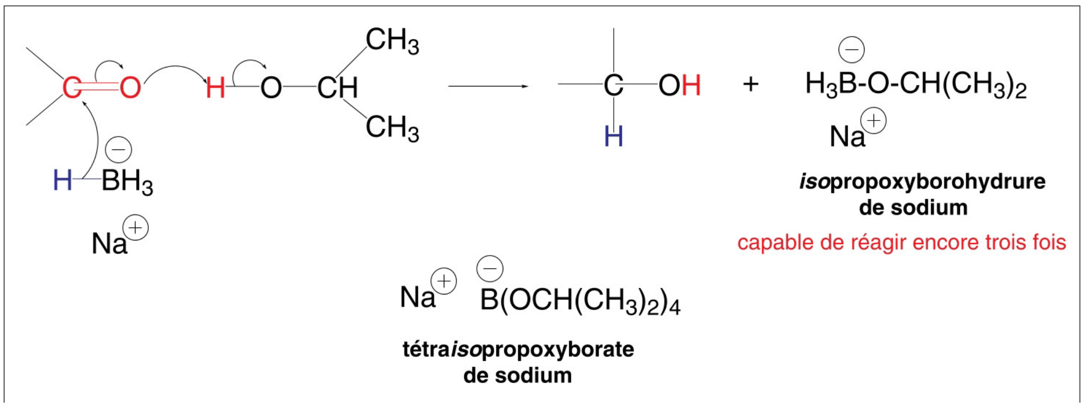


Schéma 10.8

Une molécule de borohydrure de sodium réduit quatre molécules d'aldéhyde ou de cétone, comme AlLiH$_4$ (schéma 10.8). Il se forme finalement le tétra*iso*propoxyborate de sodium lorsque la réaction est effectuée dans l'*iso*propanol.

L'hydrure de lithium aluminium est plus actif dans ces réactions de réduction que le borohydrure de sodium en raison de la plus forte polarisation des liaisons Al-H comparée à celle des liaisons B-H. Cela explique la réaction violente de l'hydrure de lithium aluminium avec l'eau et les alcools et qui se fait avec libération d'hydrogène.

De nombreux réactifs ont été mis au point pour réduire des aldéhydes ou cétones de manière spécifique dans des molécules polyfonctionnelles. Ils font intervenir de nombreux réactifs métalliques.

Quelques autres méthodes classiques présentées ci-après permettent la réduction des aldéhydes et des cétones.

10.2.1c – Le borane, BH$_3$, dans le THF

Lorsque le borane est utilisé pour réduire un aldéhyde ou une cétone, le bore se lie à l'oxygène, et l'hydrogène au carbone d'une première molécule de composé carbonylé, puis la même réaction se renouvelle deux fois encore pour conduire à un borate d'alkoxyde. L'hydrolyse conduit à trois molécules d'alcool (schéma 10.9).

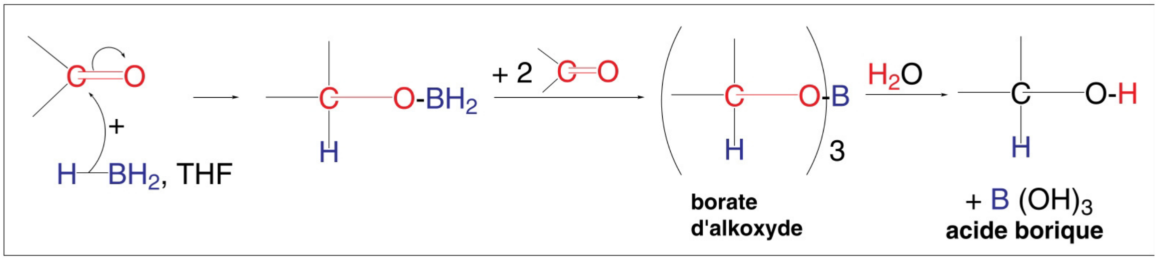


Schéma 10.9

10.2.1d – Le sodium dans l'éthanol (méthode ancienne de *Bouveault* et *Blanc*).

L'action du sodium dans l'éthanol (schéma 10.10) est assez peu utilisée actuellement (elle réduit aussi très bien les fonctions esters). Le mécanisme est mal connu. Il semblerait radicalaire.

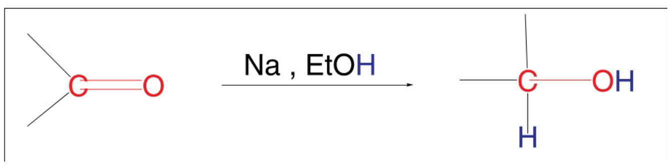


Schéma 10.10

10.2.1e – L'isopropoxyde d'aluminium dans l'alcool isopropylique en excès (méthode de *Meerwein-Ponndorf-Verley*)

La **réaction de *Meerwein-Ponndorf-Verley*** (1925) utilisant l'*iso*propoxyde d'aluminium dans l'alcool *iso*propylique est une réduction réversible très spécifique des cétones et aldéhydes et qui a peu d'effet sur toutes les autres fonctions réductibles. Toutefois, les aldéhydes et cétones qui présentent un fort taux d'énolisation comme les esters β-cétoniques, les β-dicétones... ne sont pas réduits par cette méthode. La réaction inverse est appelée *oxydation d'Oppenauer* (§ 12.7) (oxydation d'un alcool en présence d'une cétone, comme la propanone, la butanone ou la cyclohexanone, et d'une base qui est le plus souvent, dans ce cas, le *t*-butoxyde d'aluminium).

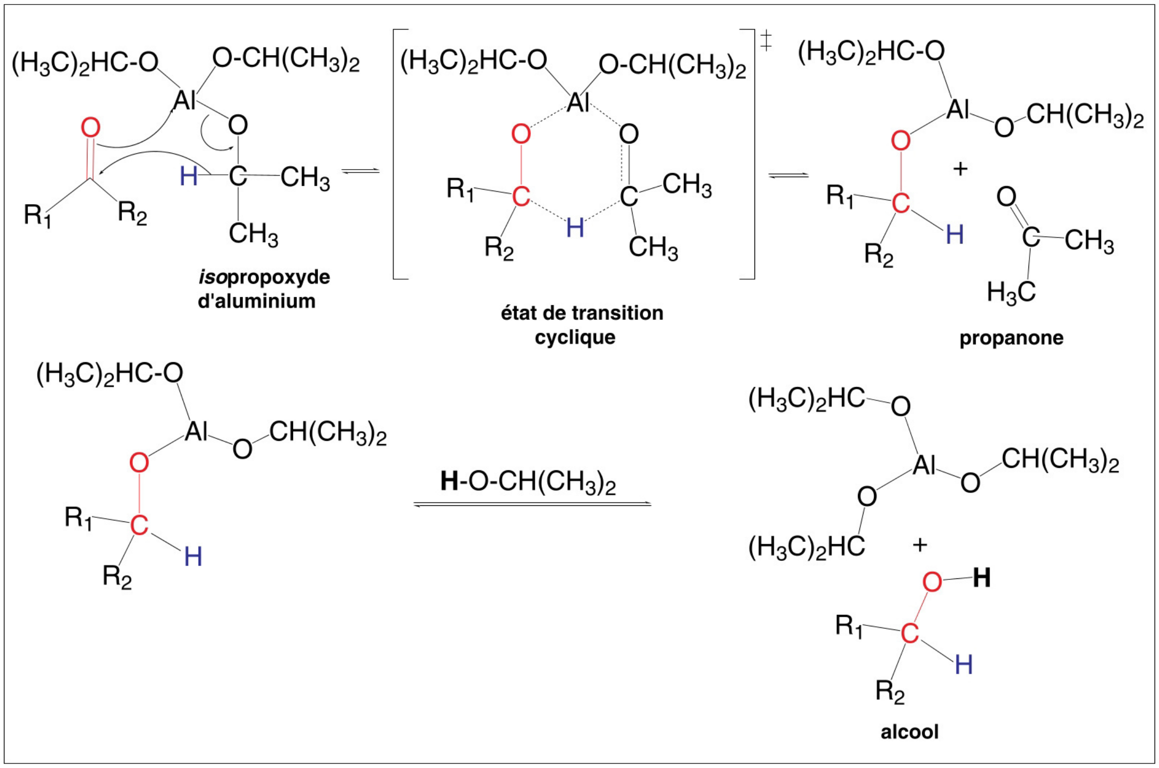


Schéma 10.11

Pour orienter la réaction vers la formation de l'alcool, la propanone (acétone) formée dans la réaction est distillée au fur et à mesure de sa production (point d'ébullition, 56 °C, inférieur à celui de l'alcool *iso*propylique, 82 °C).

Le mécanisme est complexe, mais le passage par un état de transition cyclique à six centres ne fait aucun doute. Il s'effectue par transfert d'un ion hydrure suivi par celui d'un proton fourni par l'alcool *iso*propylique du milieu (schéma 10.11). D'autres mécanismes ont été proposés faisant intervenir deux moles d'*iso*propoxyde d'aluminium par mole de composé carbonylé.

10.2.2 – Hydratation

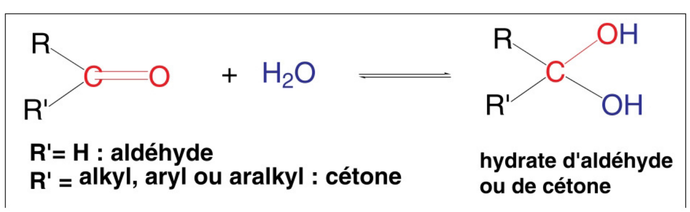


Schéma 10.12

La plupart des composés carbonylés additionnent une molécule d'eau. La réaction est **réversible** et l'**hydrate** formé (diol géminé) est instable dans de nombreux cas (schéma 10.12). Les hydrates d'aldéhydes sont plus stables que les hydrates de cétones pour des groupes de substituants identiques comme l'éthanal, CH_3CHO, et la propanone (acétone), $(CH_3)_2CO$. Cela est du à l'effet électrodonneur $+I$ des groupes alkyles qui rend plus difficile l'attaque du nucléophile (dans ce cas, l'eau) sur le carbone du groupe

carbonyle. La présence de groupes électroattracteurs au voisinage du groupe carbonyle facilite l'addition du nucléophile et augmente la stabilité de l'hydrate résultant comme pour le chloral, Cl_3C-CHO. La figure 10.6 montre la variation de la stabilité de quelques hydrates en fonction des effets -*I* puis +*I* du ou des substituant(s) du groupe carbonyle.

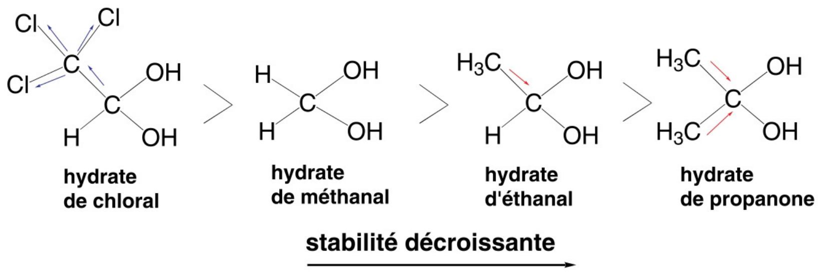


Figure 10.6

La possibilité de liaisons hydrogènes dans l'hydrate augmente aussi sa stabilité comme pour celui de la diphénylpropanetrione (schéma 10.13).

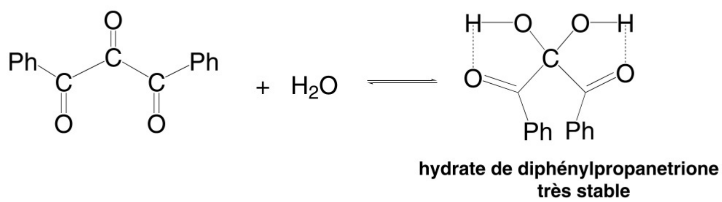


Schéma 10.13

L'hydratation peut s'effectuer en milieu neutre comme pour le méthanal mais aussi, le plus souvent, en milieu acide ou basique (schéma 10.14).

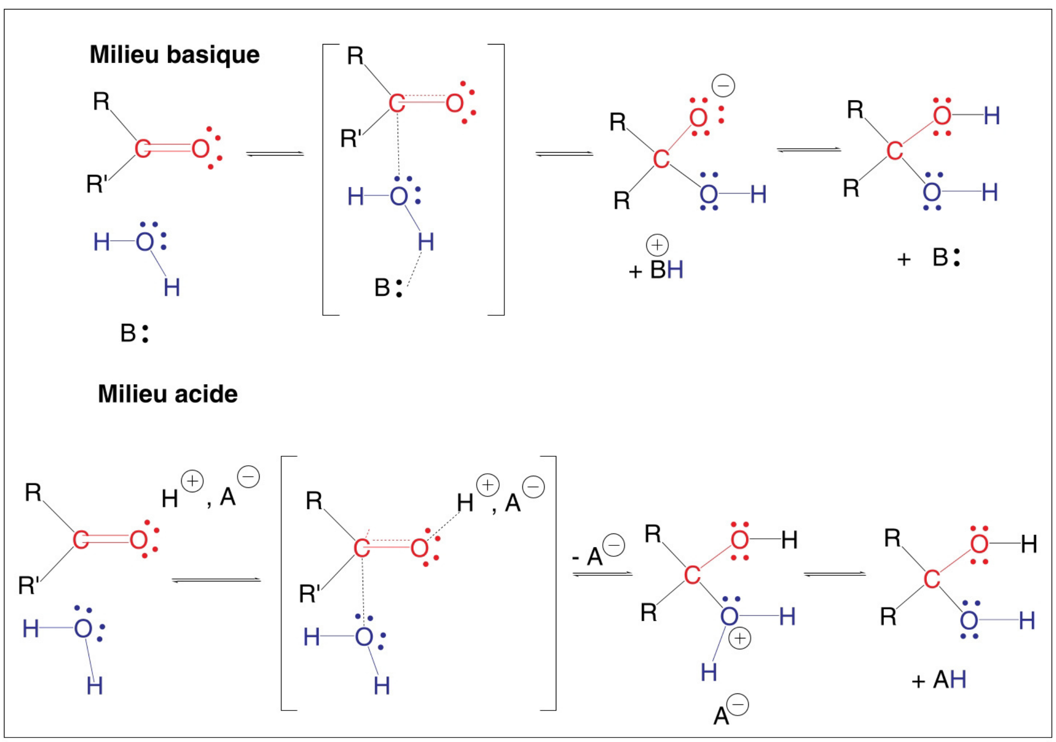


Schéma 10.14

Dans le cas du groupe imine, une addition semblable à celle des composés carbonylés a lieu, mais le composé ainsi formé, analogue de l'hydrate, élimine une molécule d'amine primaire pour libérer finalement un composé carbonylé (schéma 10.15).

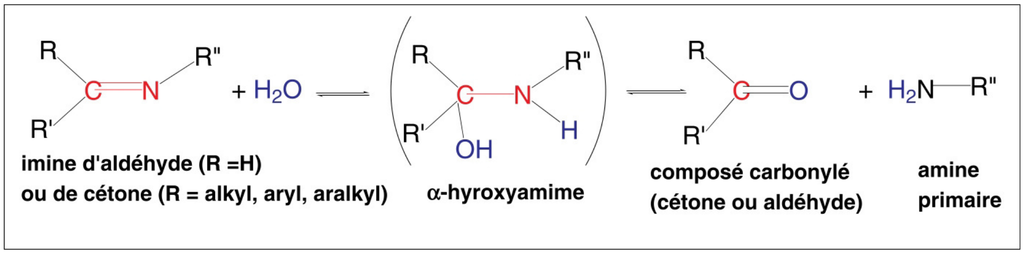


Schéma 10.15

C'est une réaction équilibrée mais qui est très fortement déplacée vers la droite en conditions normales (avec des imines aliphatiques). Toutefois, **les bases de *Schiff***, imines formées entre des aldéhydes aromatiques et des amines primaires, ArCH=N(R)(R'), sont plus difficiles à hydrolyser et un milieu acide (ou basique) est nécessaire.

Le mécanisme en milieu acide débute par une protonation de l'azote basique de l'imine ce qui provoque l'addition d'une molécule d'eau avec formation d'une α-hydroxyamine protonée instable. L'élimination d'un sel d'ammonium et la perte d'un proton conduisent au composé carbonylé (schéma 10.16).

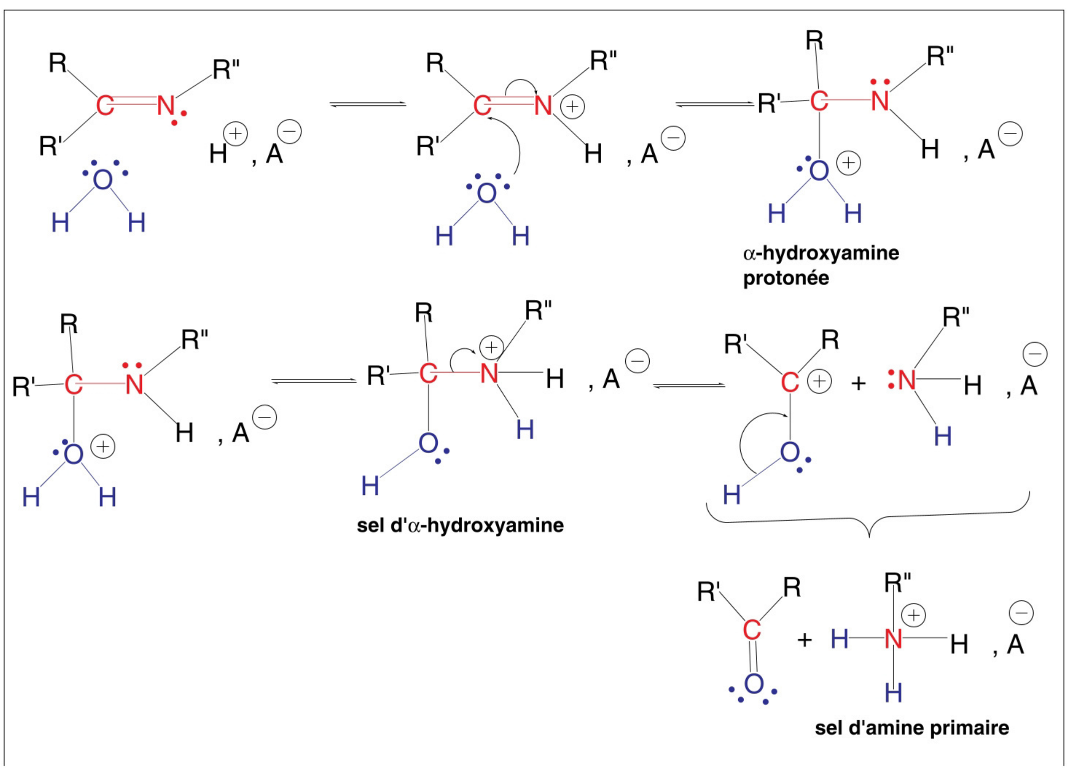


Schéma 10.16

D'autres composés qui portent un groupe imino >C=N- comme les oximes R,R'C=N-OH, les hydrazones, R,R'C=N-NHR", les semicarbazones, R,R'C=N-NH-CO-NH_2, et les thiosemicarbazones, R,R'C=N-NH-CS-NH_2, sont hydrolysables comme les imines et libèrent un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) et respectivement, de l'hydroxylamine (sous forme de sels), des hydrazines (sous forme de sels), de la semicarbazide, et de la thiosemicarbazide (schéma 10.17). C'est la réaction inverse de leurs formations.

L'hydrolyse peut s'effectuer à pH 7, mais elle peut être très lente. Elle est plus rapide en milieu acide.

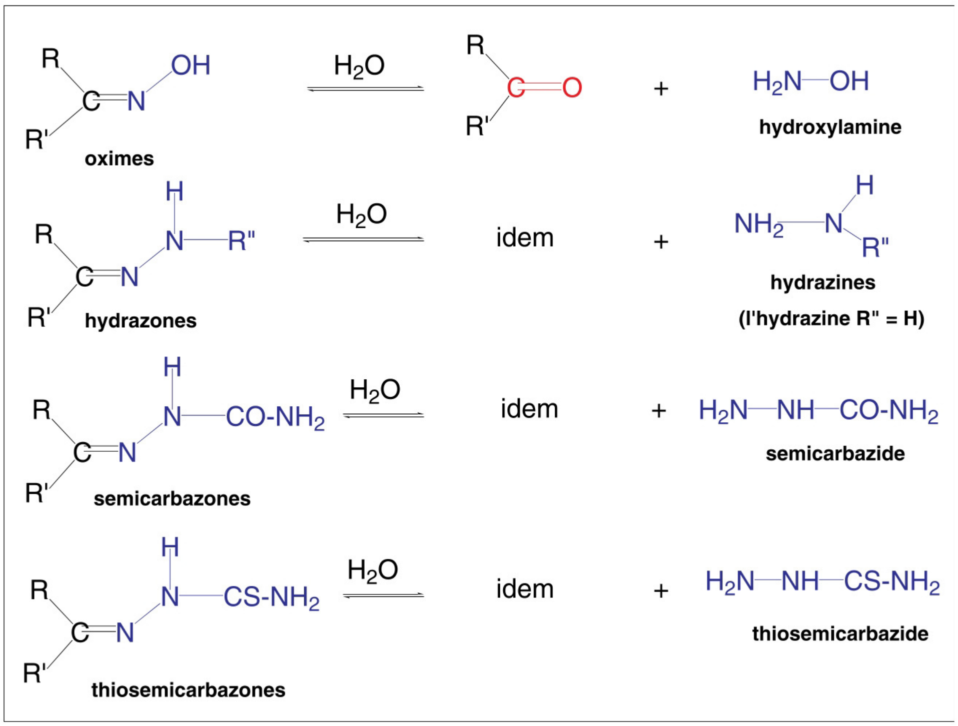


Schéma 10.17

Les sels d'iminium sont souvent préparés par action d'un halogénure sur une imine. Ces composés sont très facilement hydrolysés à température ordinaire en raison de la délocalisation de la charge positive sur le carbone (schéma 10.18).

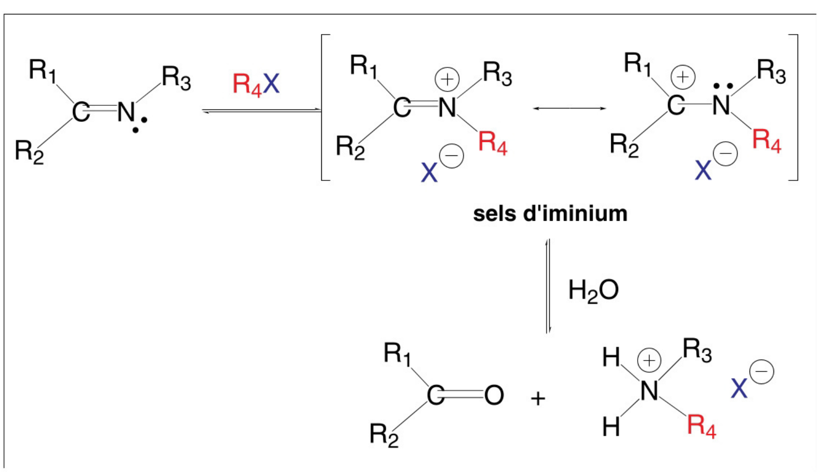


Schéma 10.18

Des sels d'iminium se forment lorsque des énamines sont en milieu acide. L'hydrolyse est facile (schéma 10.19).

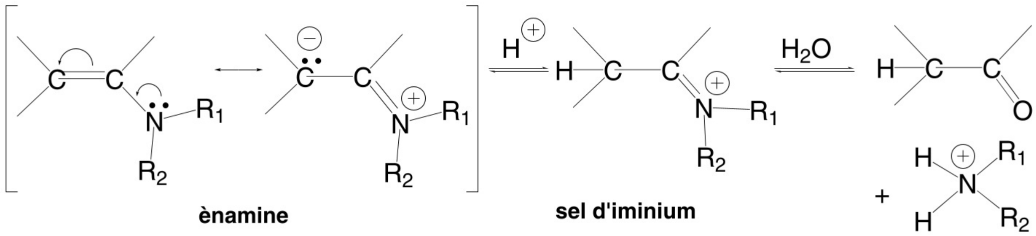


Schéma 10.19

Dans <u>des conditions de réaction stœchiométriques</u>, les nitriles additionnent une molécule d'eau en milieu acide sulfurique concentré pour former un amide, $RCONH_2$. L'hydrolyse acide des amides conduit aux acides dont ils dérivent. C'est une méthode souvent utilisée pour leurs préparations. Les nitriles étant obtenus facilement par action d'un halogénure sur un cyanure alcalin par une réaction de substitution (schéma 10.20).

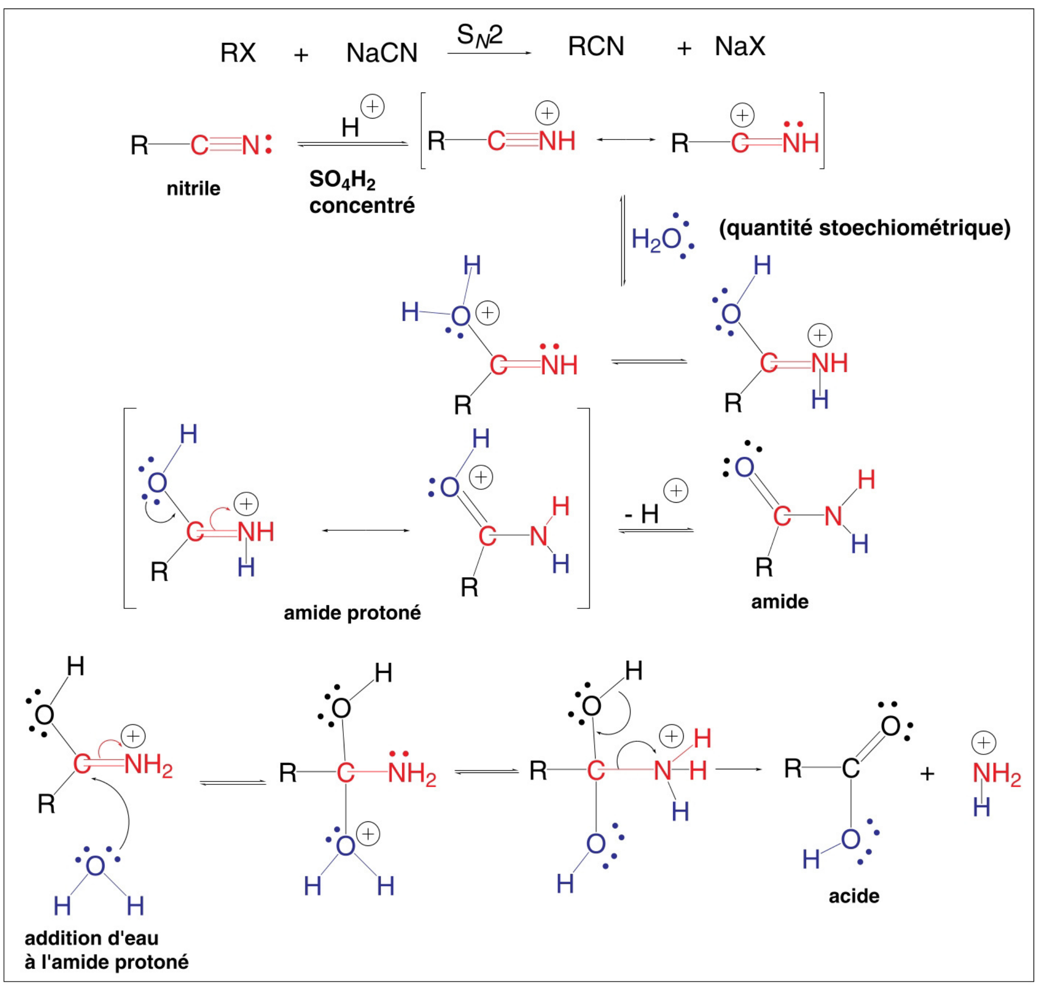


Schéma 10.20

L'hydrolyse des nitriles peut aussi être effectuée en milieu basique par la soude contenant environ 10 % de peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), mais de nombreuses autres méthodes existent. Le mécanisme d'hydrolyse basique passe encore par un amide qui, sous l'action de la soude, fournit le sel de sodium de l'acide, et de l'ammoniaque ($NH_3 + H_2O \rightarrow NH_4OH$) (schéma 10.21).

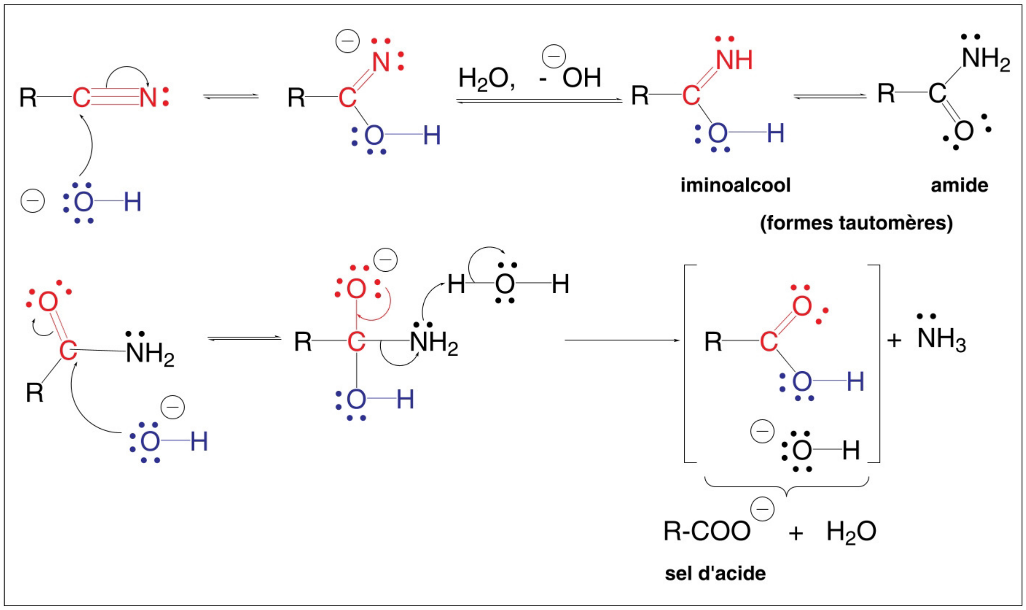


Schéma 10.21

L'acide sulfhydrique H_2S, composé analogue de l'eau, mis en présence de composés carbonylés peut conduire à divers produits comme les α-hydroxythiols >C(SH)-OH, la sulfuration en composés thiocarbonylés >C=S, des α-dithiols >$C(SH)_2$, ou des composés cycliques comme les trithianes (figure 10.7).

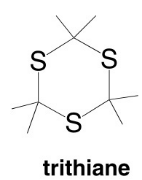


Figure 10.7

10.2.3 – Alcools et thiols

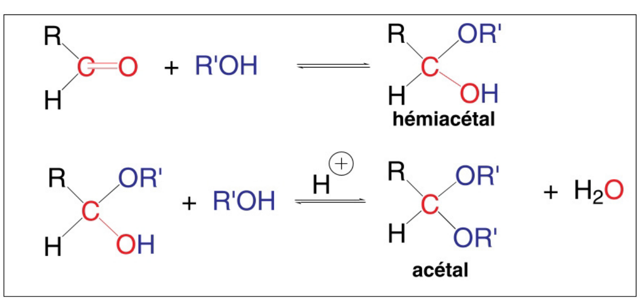


Schéma 10.22

Les aldéhydes réagissent avec les alcools anhydres pour former d'abord des **hémiacétals** puis, des **acétals** (schéma 10.22). Ce sont des réactions **réversibles** qui peuvent avoir lieu en milieu neutre, mais la catalyse acide augmente leur vitesse. Les mécanismes sont semblables à ceux de l'hydratation (§ 10.2.2).

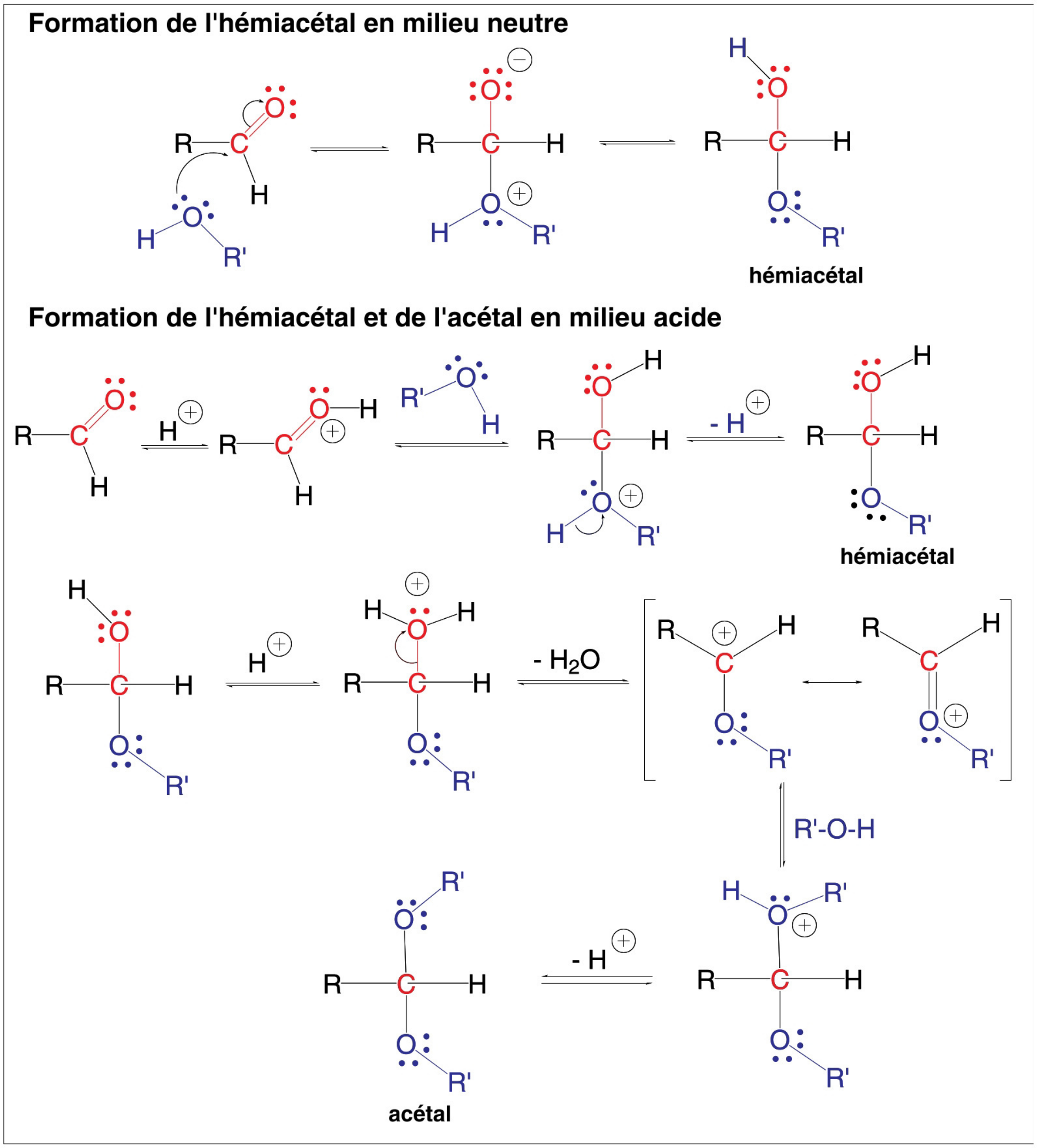


Schéma 10.23

La formation des acétals à partir des hémiacétals nécessite un catalyseur acide (schéma 10.23). Sauf très rares exceptions, les bases sont sans effet. Les hémiacétals et acétals sont stables en milieu basique. Les aldéhydes de faibles masses moléculaires, comme l'éthanal, ou ceux qui portent un substituant électroattracteur, comme le trichloroéthanal ou chloral, Cl_3C-CHO, conduisent à des hémiacétals stables isolables

(donc plus stables que les hydrates correspondants). Pour les aldéhydes de masses élevées, le déplacement de l'équilibre vers la droite est obtenu par élimination de l'eau formée, soit par une distillation simple ou azéotropique (voir 8.1.12d), soit par absorption au moyen d'un tamis moléculaire ou d'alumine, Al_2O_3. Parfois, cette réaction d'addition étant difficile, elle est alors remplacée par l'action de composés comme les orthoesters, $HC(OR)_3$, en présence de chlorure d'ammonium.

Les acétals sont utilisés comme **protecteurs de la fonction aldéhyde** d'une molécule. Cette protection permet au chimiste de poursuivre sa synthèse en effectuant des réactions nouvelles (surtout en milieu basique) avec des réactifs qui auraient pu agir de manière non souhaitée sur cette fonction carbonylée. Le retour à la fonction aldéhyde de départ **(déprotection)** est effectué par hydrolyse de l'acétal, en milieu acide. Dans l'exemple présenté, schéma 10.24, la protection de la fonction aldéhyde du 3-bromobutanal est nécessaire pour effectuer l'élimination de HBr et former une double liaison. En effet, l'action de la soude sur le composé de départ aldéhydique aurait produit un carbanion par déprotonation de $C_\alpha H$ et des réactions autres que l'élimination de HBr auraient été possibles. L'acétalisation permet de les éviter.

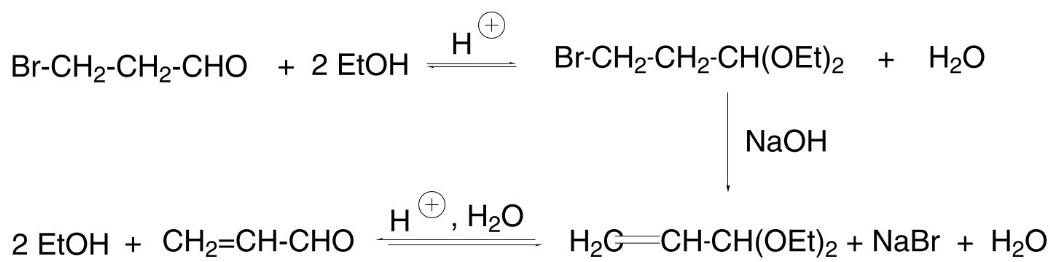


Schéma 10.24

Lorsqu'une fonction aldéhyde et une fonction alcool sont présentes dans une même molécule, la formation d'un hémiacétal par réaction intramoléculaire est possible si l'hétérocycle qui est ainsi produit est composé de 5 ou 6 éléments, c'est-à-dire très stable car présentant de faibles tensions cycliques. C'est le cas des sucres acycliques comme le D-glucose qui, par hémiacétalisation, est en équilibre avec les formes cycliques (α- et β-D-glucopyranoses prépondérants, schéma 10.25, ainsi que α- et β-D-glucofuranoses) ce qui crée un carbone asymétrique supplémentaire présent dans le cycle appelé **carbone anomérique,** et qui est aussi à l'origine du phénomène de la **mutarotation des sucres** (présentée au § 4.5.33).

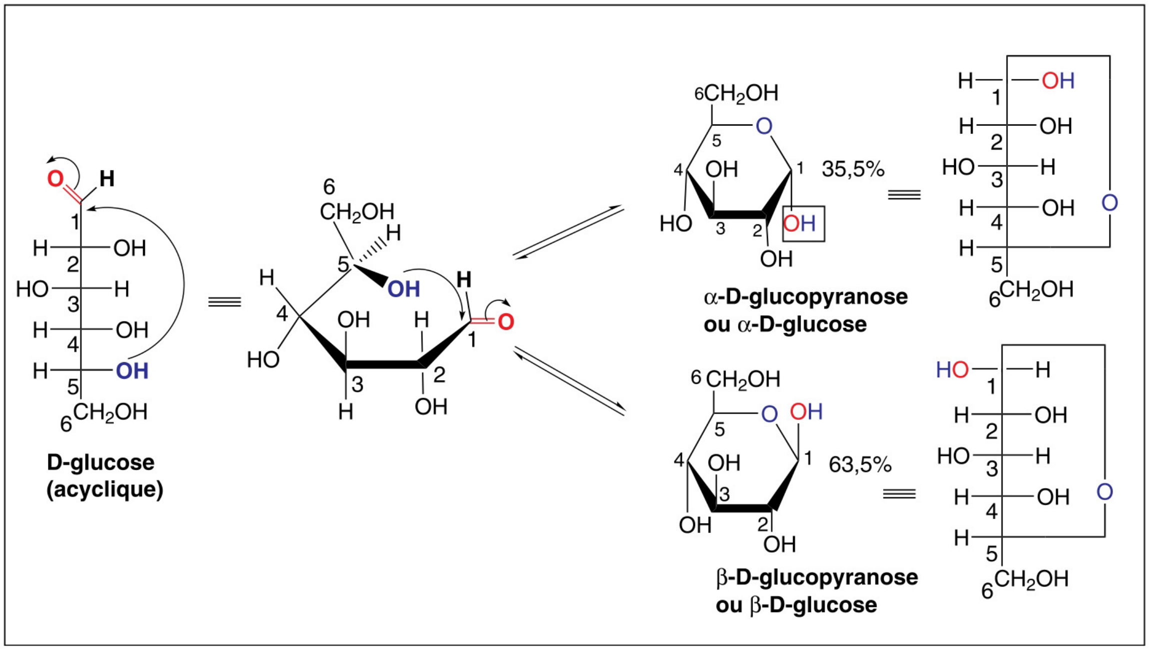


Schéma 10.25

Contrairement aux aldéhydes, **les cétones réagissent assez difficilement avec les alcools pour des raisons d'encombrement stérique et électronique** (voir § 10.1). Les mécanismes de formation de l'hémiacétal et de l'acétal sont identiques à ceux indiqués pour les aldéhydes (schéma 10.26).

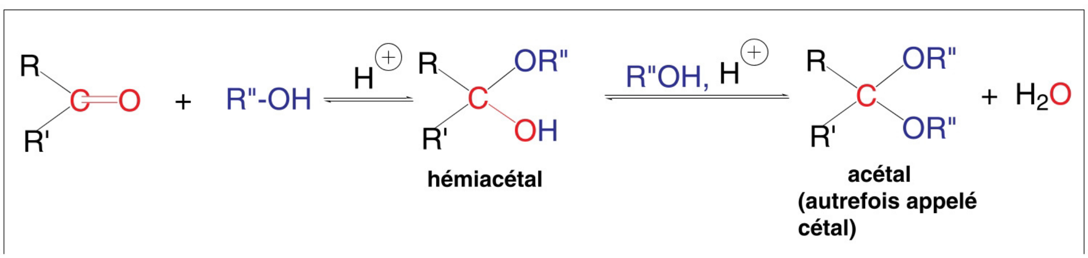


Schéma 10.26

Les réactions avec de simples alcools s'effectuent le plus souvent en milieu acide avec retrait de l'eau formée, comme pour les aldéhydes de masses élevées. Seuls, les 1,2-diols (glycols), comme l'éthane-1,2-diol, HO-$(CH_2)_2$-OH et 1,3-diols, comme le propane-1,3-diol, HO-$(CH_2)_3$-OH, conduisent assez facilement à des acétals cycliques stables, **1,3-dioxolanes** et **1,3-dioxanes**, respectivement (schéma 10.27). Ce sont **d'excellents protecteurs de la fonction cétonique**.

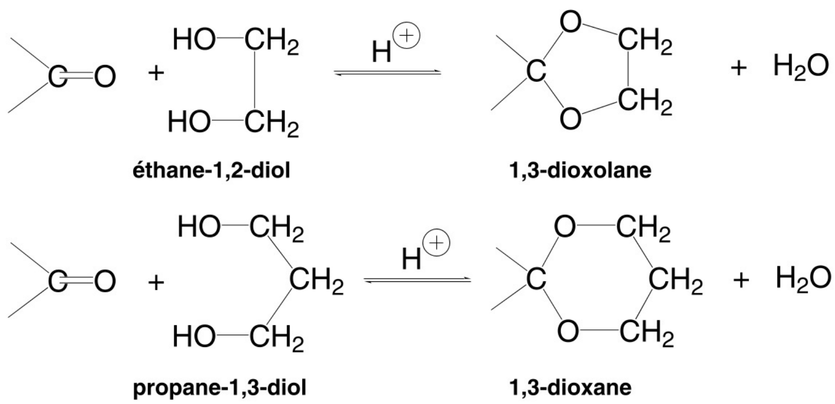


Schéma 10.27

Cette stabilité est liée à leurs structures hétérocycliques composées de 5 ou 6 éléments, lesquelles présentent comme indiqué précédemment de très faibles tensions de cycle. La facilité de la formation des acétals cycliques est liée à leur entropie de formation qui est relativement plus favorable que celle de la formation d'acétals acycliques : un diol réagit sur un aldéhyde ou une cétone en fournissant *deux* molécules (l'acétal et l'eau) tandis qu'un alcool simple nécessite *trois* molécules (deux d'alcool et une de composé carbonylé) pour un même résultat : deux molécules. Parmi les diols souvent utilisés pour la protection des aldéhydes et des cétones, on peut donner le classement suivant en fonction de la facilité de l'acétalisation. Celle de l'hydrolyse des acétals correspondants est en ordre inverse.

$$\text{HO-CH}_2\text{-C(CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH} > \text{HO(CH}_2)_2\text{-OH} > \text{HO(CH}_2)_3\text{-OH}$$

Lorsqu'un aldéhyde ou une cétone aliphatique est traitée par un alcool primaire ou secondaire anhydre et un halogénure d'hydrogène en quantité stœchiométrique, il ne se forme pas l'hémiacétal mais un éther α-halogéné. Sous l'action de HX, le groupe hydroxy de l'hémiacétal est substitué par X (schéma 10.28).

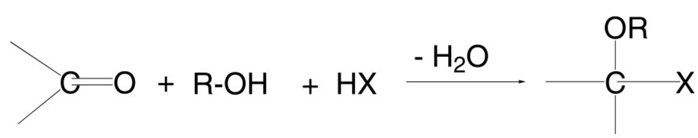


Schéma 10.28

Les thiols, RSH, réagissent plus facilement avec les aldéhydes et cétones que les alcools ce qui est en accord avec le caractère plus nucléophile des thiols comparé à celui des alcools. Il se forme un **hémimercaptal (ou hémithioacétal)** puis un **dithioacétal** qui sont stables en milieu basique. La formation des dithioacétals peut être catalysée par des composés autres que les acides, par exemple, le tétrachlorure de titane, $TiCl_4$, ou le tétrachlorure de silicium, $SiCl_4$. La dithioacétalisation est utilisée pour la protection des composés carbonylés. Les dithioacétals sont plus stables que les acétals vis-à-vis de l'hydrolyse acide. L'éthane-1,2-dithiol conduit à des dithioacétals cycliques.

Les dithioacétals sont désulfurisés par le nickel de *Raney* ce qui permet de réduire les cétones, la réaction directe étant parfois complexe (schéma 10.29).

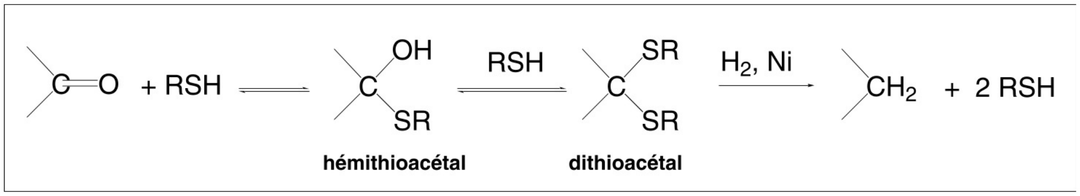


Schéma 10.29

Les nitriles additionnent une molécule d'alcool absolu (le plus souvent primaire) en présence de chlorure d'hydrogène, sans solvant ou dans l'éther, le dioxane ou le benzène, pour former un chlorhydrate d'**iminoester, d'iminoéther** ou **d'imidate.** C'est la **synthèse de *Pinner*** (1877). Les acylnitriles, RCOCN, et certains nitriles aromatiques *ortho* substitués ne réagissent pas. Par chauffage des chlrohydrates d'iminoéthers dans un alcools des orthoesters sont formés (schéma 10.30).

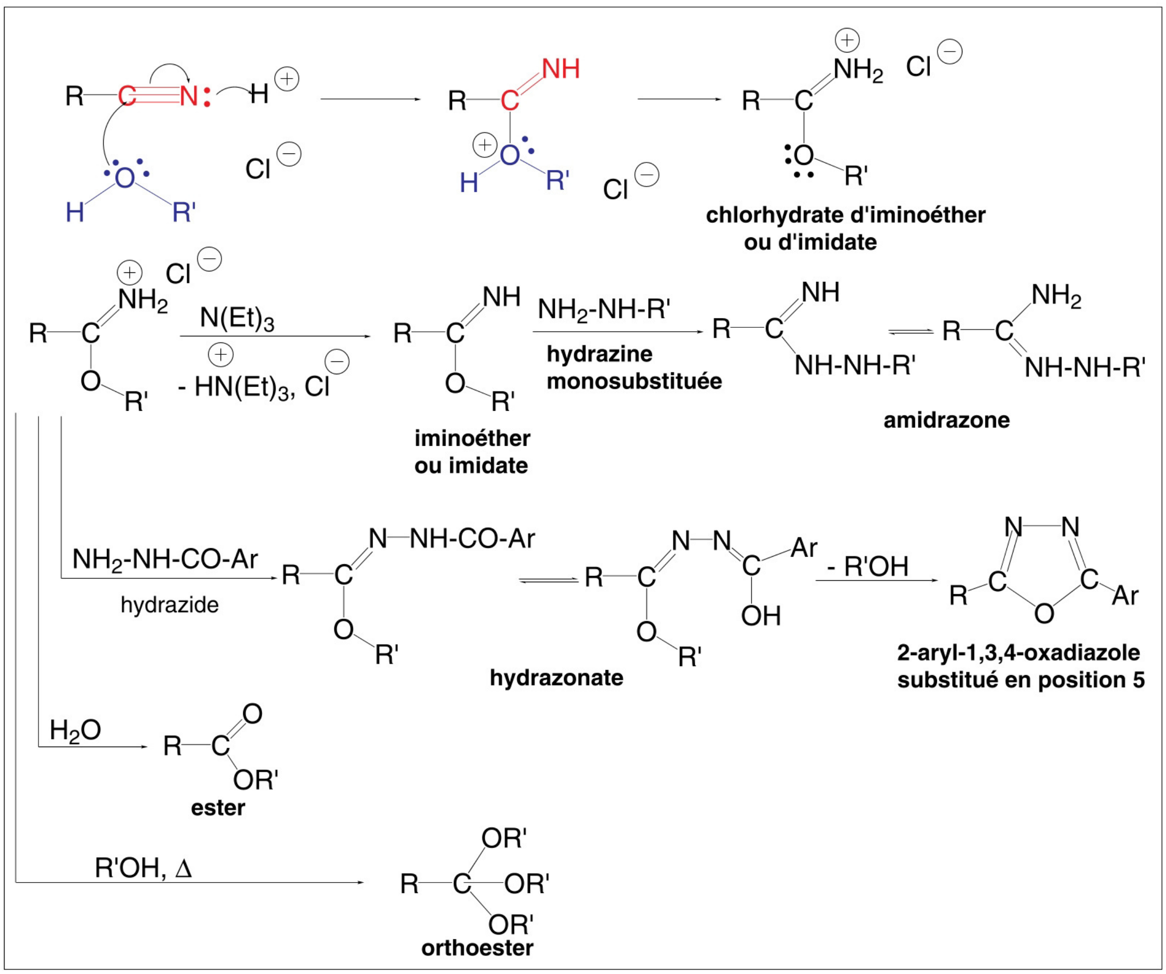


Schéma 10.30

L'action de la triéthylamine ou de bicarbonates alcalins permet de libérer la base, l'imidate, de son sel. Les imidates sont très utilisés en synthèse de composés hétérocycliques (comme les 1,3,4-oxadiazoles, par action d'un hydrazide). Ils réagissent très facile-

ment à 0 °C avec de nombreux nucléophiles azotés. L'hydrolyse des sels d'iminoéthers, en conditions douces, fournit des esters.

Une autre réaction, la **réaction de *Ritter*** fait aussi appel à un nitrile et à un alcool susceptible de libérer un carbocation stable par action d'un acide fort (alcools secondaires, tertiaires ...). Il ne s'agit pas d'une véritable addition d'un alcool sur le groupe nitrile, mais d'une attaque de ce groupe par un carbocation produit *in situ*. Des carbocations issus d'autres molécules comme les alcènes produisent le même résultat. Le nouveau carbocation qui en résulte additionne une molécule d'eau pour former un *N*-alkyl amide (schéma 10.31).

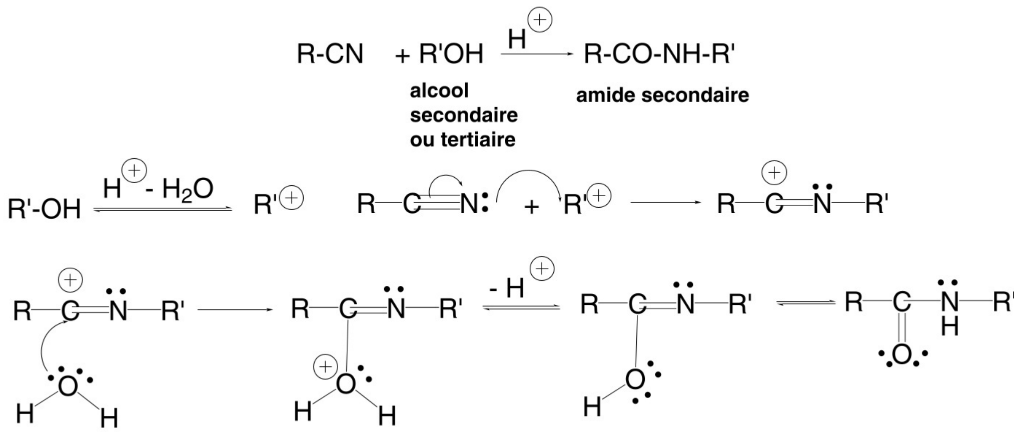


Schéma 10.31

10.2.4 – Bisulfites alcalins

Seuls, les aldéhydes, certaines méthylcétones peu encombrées, les α-céto esters et quelques cétones cycliques (inférieures à nC = 7) sont capables d'additionner une molécule de bisulfite alcalin en solution dans l'eau, pour former des composés cristallisés qui précipitent car très peu solubles dans l'eau, sels de l'acide hydroxysulfonique (appelés **combinaisons bisulfitiques**). Les autres cétones ne réagissent pas ou faiblement, car l'équilibre est alors peu orienté vers la droite, surtout pour des raisons de gêne stérique. Dans les conditions de cette réaction, l'ion sulfite formé à partir de l'ion bisulfite attaque le carbone du groupe carbonyle. La protonation par l'eau du milieu conduit à la combinaison bisulfitique. Le composé carbonylé est régénéré par chauffage dans une solution diluée de carbonate de sodium (schéma 10.32). C'est une méthode intéressante pour séparer des composés carbonylés (actifs, mais aussi les isocyanates qui réagissent avec le bisulfite de sodium) de composés non carbonylés, dans un mélange.

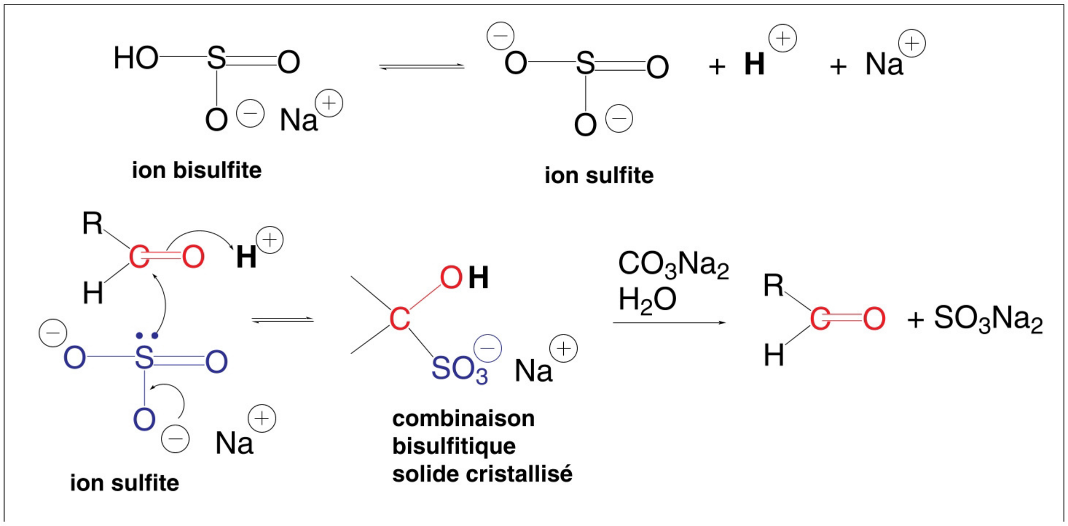


Schéma 10.32

10.2.5 – Acide cyanhydrique

Tous les aldéhydes et certaines cétones (propanone, butanone, pentan-3-one et pinacolone, $(CH_3)_3C\text{-}CO\text{-}CH_3$), additionnent une molécule d'acide cyanhydrique (formée *in situ* par action d'acide sulfurique dilué sur un cyanure alcalin) pour former **les cyanhydrines** correspondantes (schéma 10.33).

La réaction est plus souvent effectuée en présence d'une base car l'ion CN^- est un meilleur nucléophile que l'acide cyanhydrique.

La réaction est réversible. L'addition d'une base à la cyanhydrine, elle-même, déplace l'équilibre vers la gauche.

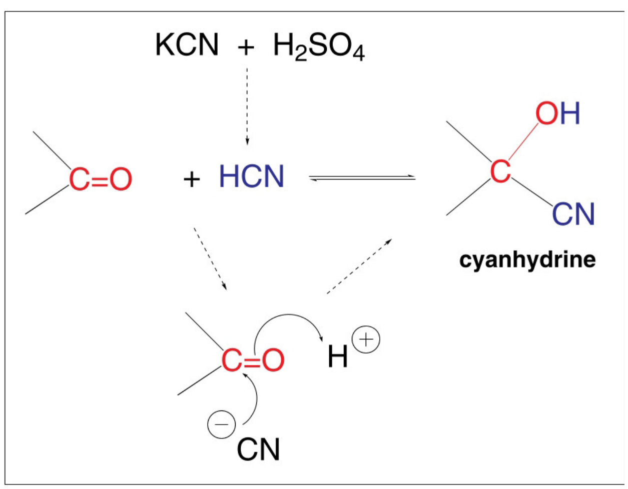


Schéma 10.33

La réaction avec les aldéhydes aromatiques conduit plutôt à des benzoïnes (§ 10.6). L'obtention des cyanhydrines, dans ce cas, est effectuée à partir de la combinaison bisulfitique de l'aldéhyde, par action de l'ion cyanure, selon une réaction de substitution S_N2 (schéma 10.34).

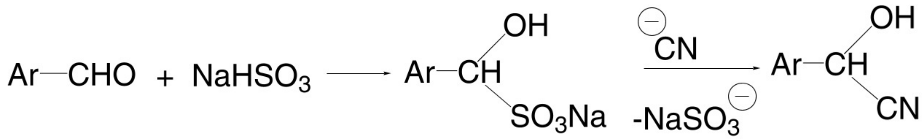


Schéma 10.34

La benzophénone Ph-CO-Ph ne réagit pas, et les cétones Ar-CO-R avec R aliphatique sont très peu actives. Il en est de même des cétones encombrées.

Les cyanhydrines dérivées de Ar-CO-R sont plus facilement obtenues par action du cyanotriméthylsilane en présence d'un acide de *Lewis*, réaction suivie d'une hydrolyse pour déprotéger le groupe hydroxy (schéma 10.35).

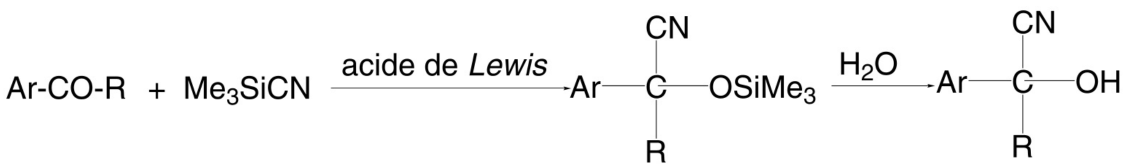


Schéma 10.35

L'hydrolyse de CN *in situ* de la cyanhydrine conduit à des α-hydroxy acides, **méthode utilisée pour allonger les chaînes des sucres d'une unité de carbone** (schéma 10.36) et appelée **méthode de *Kiliani-Fischer*** (1885) : l'aldose est d'abord traité par le cyanure de sodium en présence de chlorure de calcium ce qui fournit la cyanhydrine correspondante. Cette réaction est suivie de l'hydrolyse du groupe nitrile en acide par action de la soude à chaud (40 à 60 °C). Ce polyhydroxyacide, acide aldonique, se cyclise spontanément en lactone, laquelle est réduite par l'amalgame de sodium, le borohydrure de sodium ou par une méthode électrolytique, en aldose avec une unité H-C-OH en plus de l'aldose de départ. On obtient un **mélange d'épimères**. La séparation peut être faite à partir des sels d'acides aldoniques, en particulier par cristallisation fractionnée, avant traitement par l'acide minéral pour libérer l'acide aldonique.

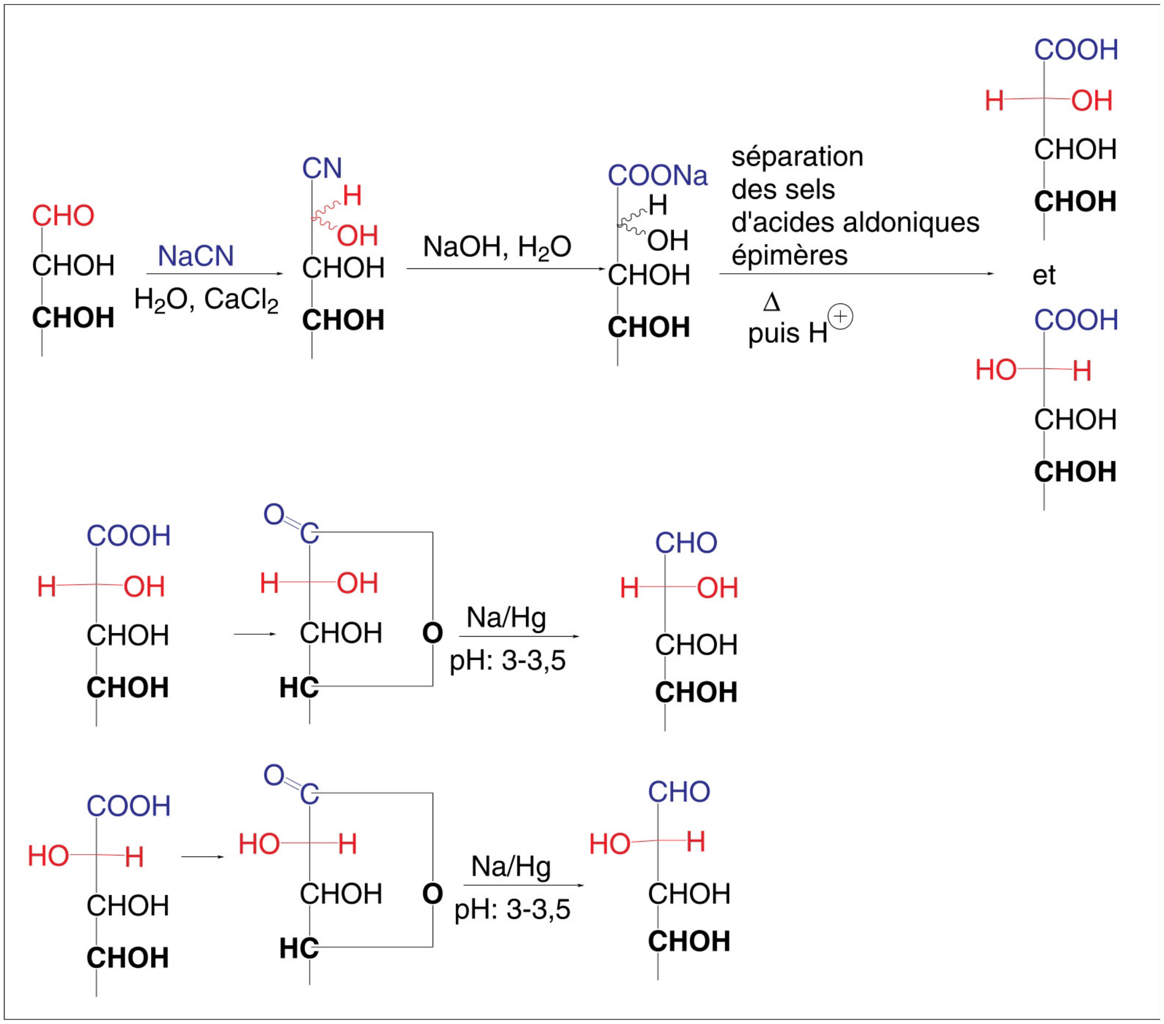


Schéma 10.36

Les groupes hydroxy en position α d'un nitrile peuvent être facilement substitués par des réactifs nucléophiles. Ainsi, les cyanhydrines réagissent avec l'ammoniac pour former des α-amino nitriles, qui, par hydrolyse du groupe CN, permettent d'accèder à des α-amino acides : c'est la **méthode de *Strecker*** (1850) **(modifiée par *Tiemann*)** (schéma 10.37). On peut remplacer HCN et NH_3 par un mélange de chlorure d'ammonium et de cyanure de sodium. L'utilisation d'amines primaires ou secondaires permet l'accès à des α-amino nitriles *N*-substitués ou *N,N*-disubstitués.

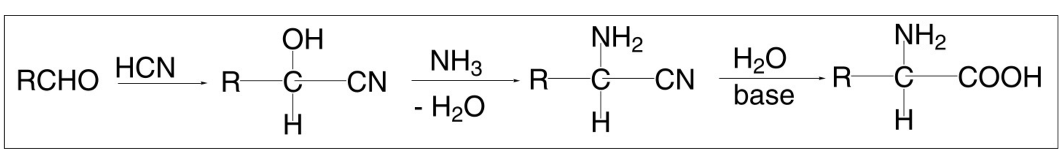


Schéma 10.37

10.2.6 – Pentachlorure de phosphore

Le pentachlorure de phosphore, PCl_5, se comporte le plus souvent dans de nombreuses réactions comme PCl_4^+, Cl^-. L'ion Cl^- peut aussi provenir de PCl_6^- présent dans PCl_5. En présence d'aldéhydes ou de cétones aliphatiques, il y a d'abord addition de PCl_4^+ sur l'oxygène du carbonyle, puis de Cl^- sur le carbone. La forte polarisation de la liaison entre le carbone et $OPCl_4$ facilite une réaction de substitution nucléophile S_N1 par un ion Cl^- ou une substitution nucléophile intramoléculaire S_Ni. Le résultat est l'obtention d'un *gem*-dichlorure (schéma 10.38).

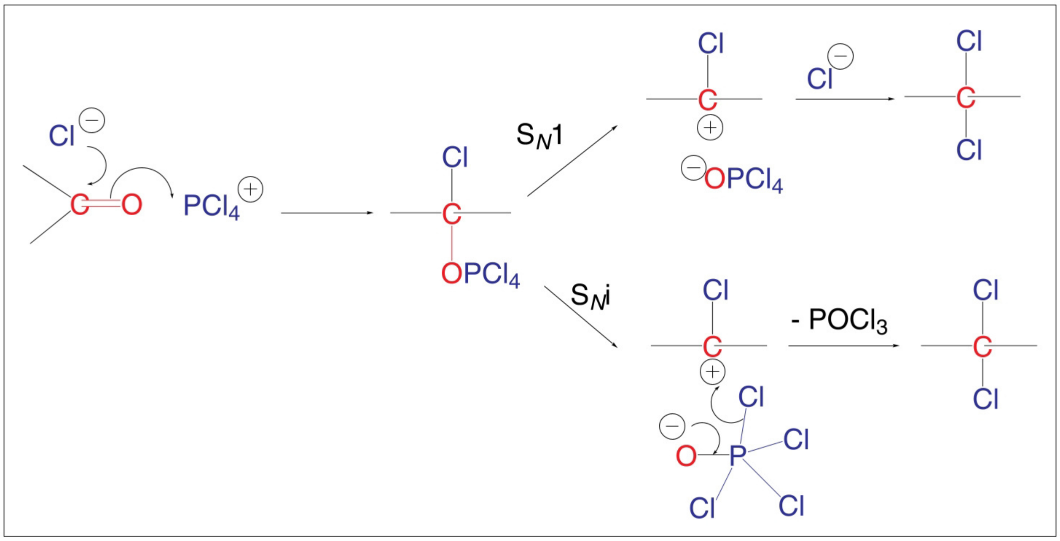


Schéma 10.38

Si le composé carbonylé a un hydrogène en α, la possibilité de l'élimination de HCl est importante ce qui conduit alors à un chlorure vinylique (schéma 10.39).

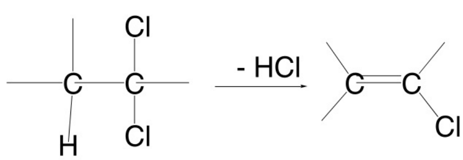


Schéma 10.39

10.3 Additions sur des molécules de formule générale R-NH_2

L'ammoniac, les amines primaires, R-NH_2, l'hydroxylamine, HO-NH_2 les hydrazines, R-NH-NH_2, la semicarbazide, NH_2-CO-NH-NH_2, la thiosemicarbazide, NH_2-CS-NH-NH_2, tous composés nucléophiles, réagissent avec les aldéhydes et les cétones en s'y additionnant pour former un adduit, dérivé α-hydroxyaminé instable qui élimine une molécule d'eau. L'ensemble de ces réactions, addition plus élimination, est **une condensation** (schéma 10.40). Il se forme alors un composé dans lequel l'oxygène du composé carbo-

nylé de départ est remplacé par un azote lié à différents groupements selon le réactif azoté utilisé.

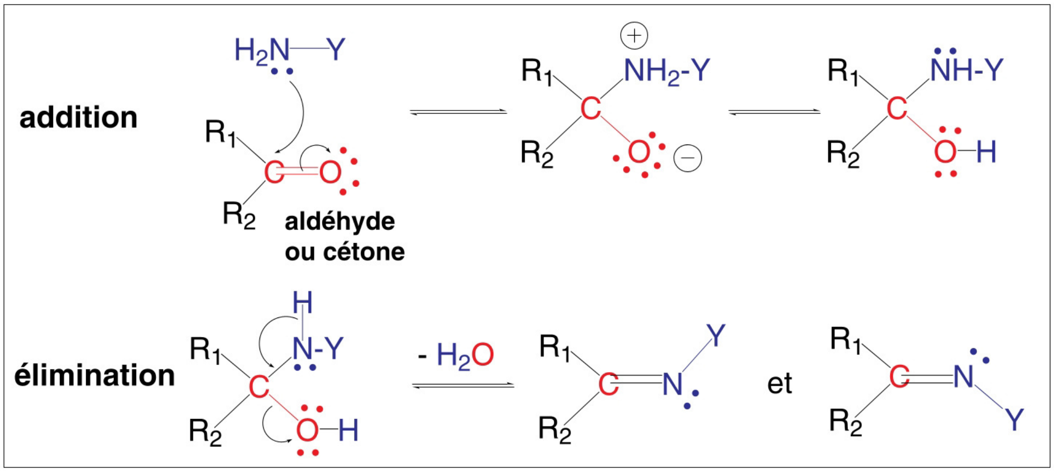


Schéma 10.40

L'addition est d'autant plus facile que le caractère nucléophile des réactifs azotés est élevé. C'est le cas de l'ammoniac, de la plupart des amines, de l'hydroxylamine et des hydrazines. Par contre, l'élimination est dans ce cas plus difficile et la vitesse de la réaction peut être augmentée par une catalyse acide.

Inversement, les réactifs azotés, faibles nucléophiles, s'additionnent plus facilement sur les aldéhydes et cétones en présence d'un acide dont le rôle est d'activer le groupe carbonyle de ces fonctions. L'élimination d'eau est relativement facile dans ce cas. Cela montre l'importance du pH pour ces réactions.

Les molécules de formule générale RNH_2 réagissent aussi avec les esters mais contrairement aux réactions avec les aldéhydes et cétones, **le groupe carbonyle n'est pas remplacé par un groupe imine** : **il est conservé**. Après l'addition du groupe amino sur le groupe carbonyle de l'ester, une molécule d'alcool est éliminée (schéma 10.41).

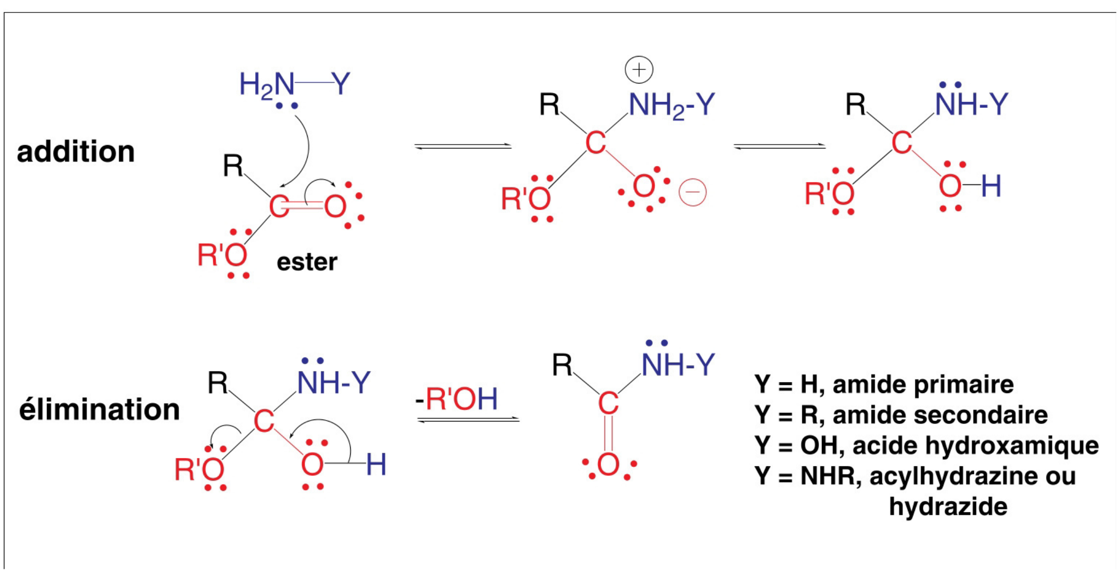


Schéma 10.41

L'ammoniac, les amines primaires et secondaires, l'hydroxylamine, les hydrazines conduisent respectivement à **des amides primaires, secondaires et tertiaires**, à des **acides hydroxamiques**, et à des **acylhydrazines ou hydrazides**.

Les nitriles additionnent simplement, sans élimination successive, l'ammoniac et les amines primaires et secondaires ainsi que l'hydrazine pour former respectivement des **amidines,** $RC(NH_2){=}NR'$, et des **hydrazidines,** $RC(NH_2){=}NNHR'$.

10.3.1 – L'ammoniac et les amines

10.3.1a – Avec les aldéhydes et cétones

L'ammoniac réagit avec les aldéhydes et les cétones en fournissant des imines instables qui se transforment ou réagissent entre elles pour créer des polymères. Un exemple classique est la formation de l'hexaméthylènetétramine par réaction du formaldéhyde avec l'ammoniac, ou celle de la 2,4,6-triméthyl-hexahydro-1,3,5-tétrazine (trihydrate) par action de l'ammoniac sur l'éthanal (schéma 10.42).

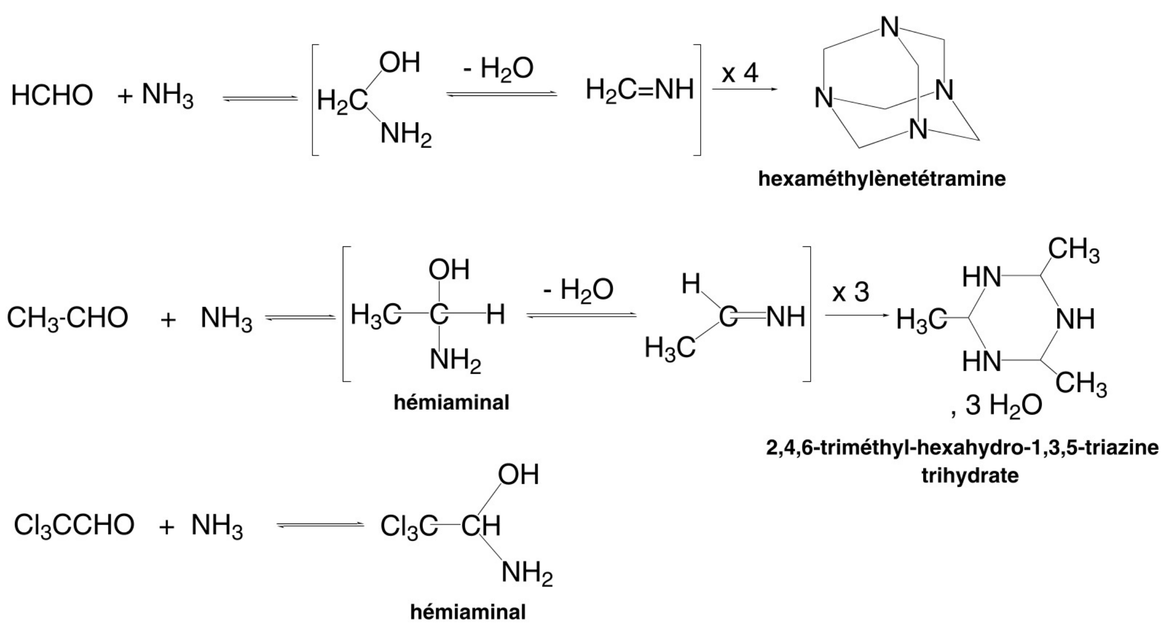


Schéma 10.42

Avec les aldéhydes qui possèdent des groupes électroattracteurs puissants, comme le chloral, CCl_3CHO, l'**hémiaminal** peut-être isolé.

Les amines primaires forment avec les aldéhydes, et beaucoup plus difficilement avec les cétones, des imines qui peuvent être isolées (schéma 10.43).

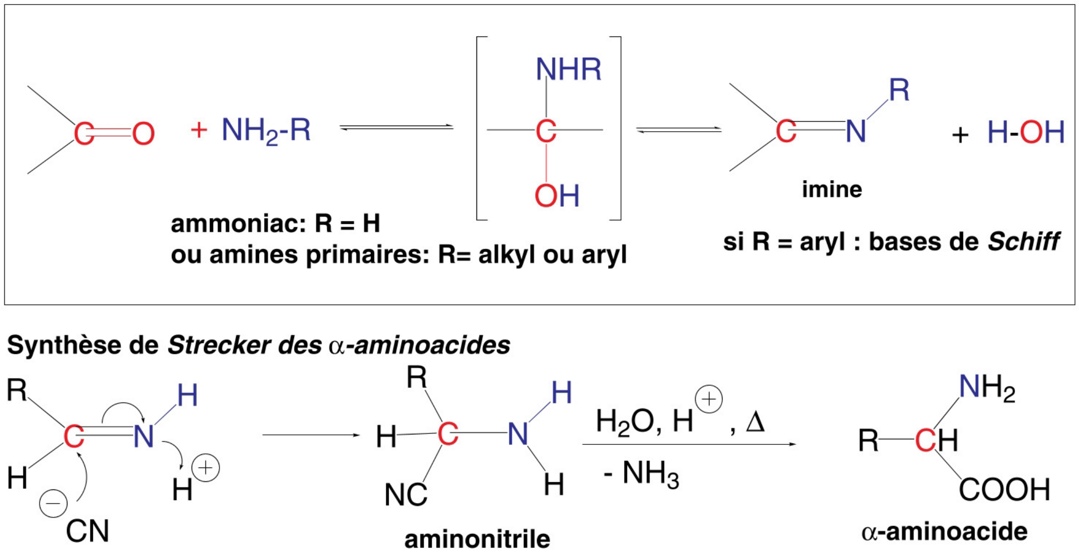


Schéma 10.43

L'imine résultant de l'action de l'ammoniac sur un aldéhyde peut réagir avec l'acide cyanhydrique pour former un aminonitrile, lequel, par hydrolyse, conduit à un α-aminoacide, c'est la synthèse de ces acides par la **méthode de *Strecker***.

Les imines sont stables si elles sont substituées par au moins un groupe aromatique provenant de l'un ou des deux réactifs. Lorsque l'aldéhyde est aromatique, l'imine correspondante est appelée **base de *Schiff***. Les composés de ce type comme celui figuré dans le schéma 10.44, obtenus par action des acides α-aminés naturels (ici, la phénylalanine) sur le pyridoxal (aldéhyde aromatique hétérocyclique d'origine naturelle) sont à l'origine de nombreuses biosynthèses.

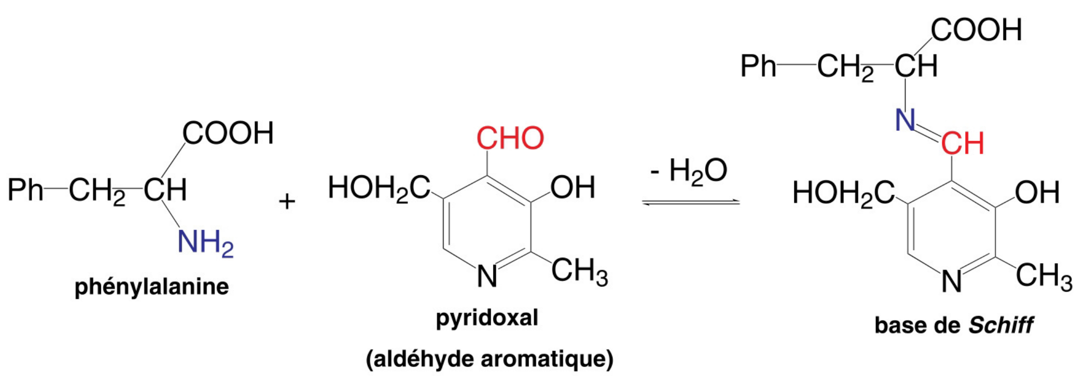


Schéma 10.44

Si aucun substituant aromatique n'est présent sur l'imine, (par exemple, imines résultant de réactions entre amines et aldéhydes aliphatiques), il peut être isolé, mais se dégrade très facilement ou se polymérise.

Les bases de *Schiff,* et d'une manière plus générale, les imines, peuvent donner lieu à des **réactions de transimination** en présence d'une amine. C'est une réaction importante en biochimie dans la biosynthèse des α-aminoacides (schéma 10.45).

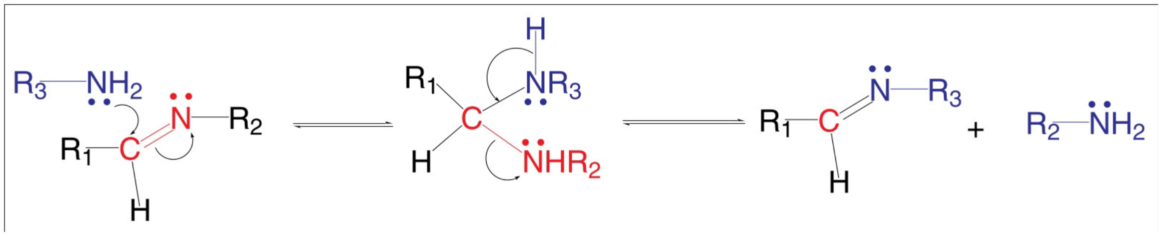


Schéma 10.45

Les réactions **des amines secondaires** avec les aldéhydes et cétones fournissent des **hémiaminals *N,N*-disubstitués** suffisamment stables pour être isolés. Toutefois, le plus souvent, des réactions secondaires ont lieu. Si un hydrogène est présent en position α de cette fonction, l'élimination d'une molécule d'eau conduit à une **ènamine**. Par chauffage, l'élimination d'eau est immédiate et l'ènamine est le résultat unique de la réaction. L'eau formée est extraite du milieu réactionnel par différentes méthodes et, en particulier, par entraînement azéotropique (§ 8.1.11d). La réaction se fait souvent avec les cétones dans un solvant aromatique (benzène, toluène) en présence d'acide *p*-toluènesulfonique. Les ènamines dérivées d'aldéhydes sont moins stables que celles dérivées de cétones. Celles formées à partir d'amines secondaires acycliques sont beaucoup moins stables que celles résultant de l'action d'amines secondaires cycliques comme la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine. Les ènamines résonnent entre deux formes limites (schéma 10.46, **1**).

Les **ènamines** ont un rôle important en synthèse et en particulier, dans des réactions d'alkylation (**2**), d'acylation (**3**), d'addition de type *Michaël* (**4**), et dans la préparation de composés hétérocycliques divers.

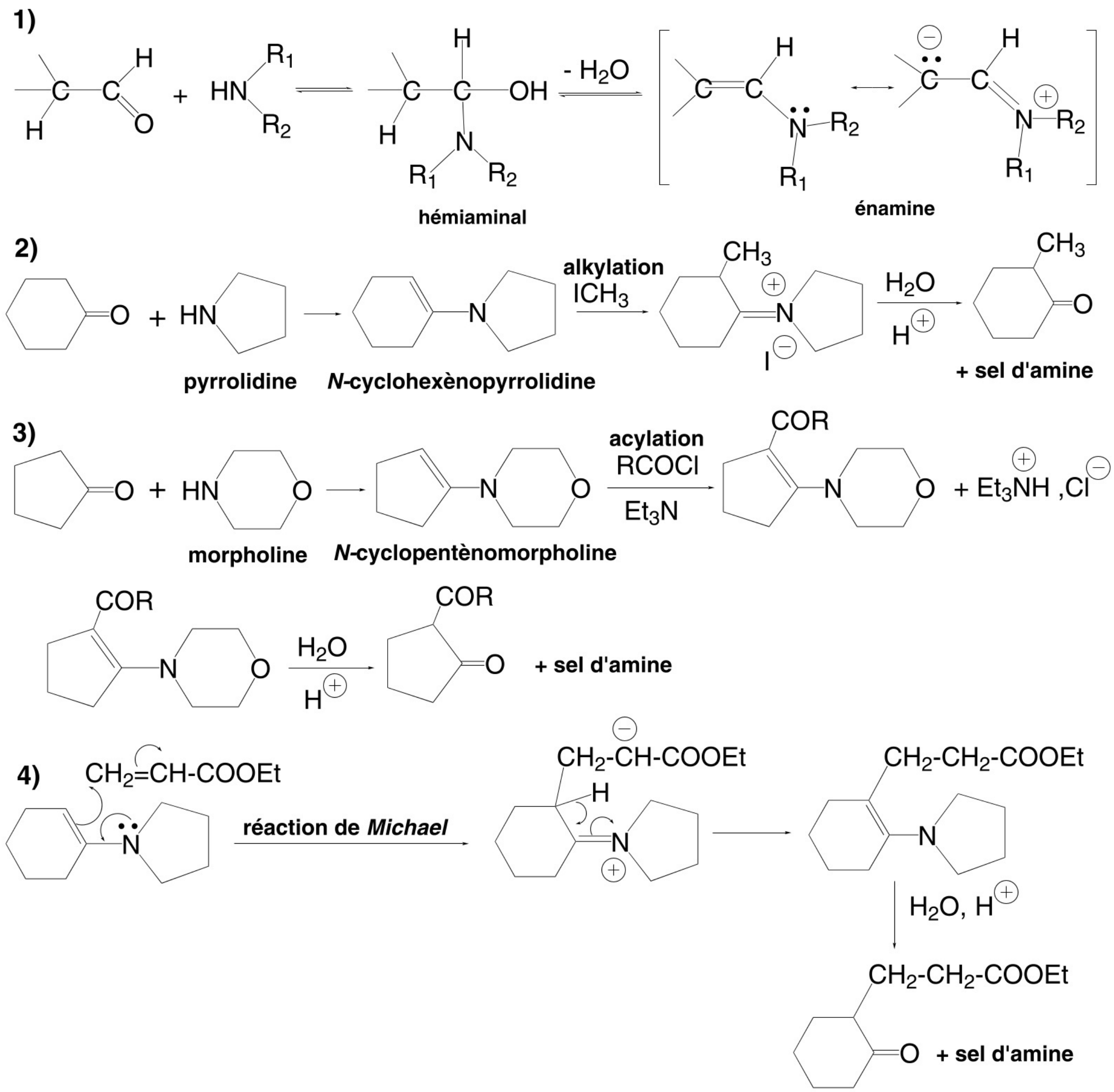


Schéma 10.46

Lorsque l'énamine provient d'une réaction effectuée avec une amine primaire, il existe une tautomérie énamine-imine dont l'équilibre est très en faveur de l'imine ce qui rend impossible l'isolement de l'énamine (schéma 10.47).

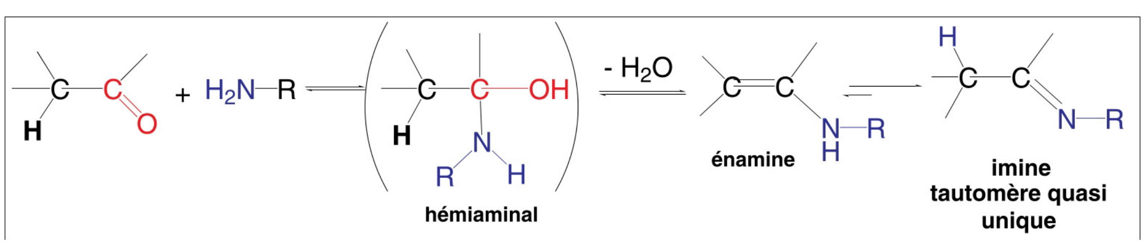


Schéma 10.47

Si aucun hydrogène n'est présent en position α de la fonction, la réaction peut se poursuivre par une substitution du groupe hydroxy par un groupe amino ce qui conduit à un **aminal** (schéma 10.48).

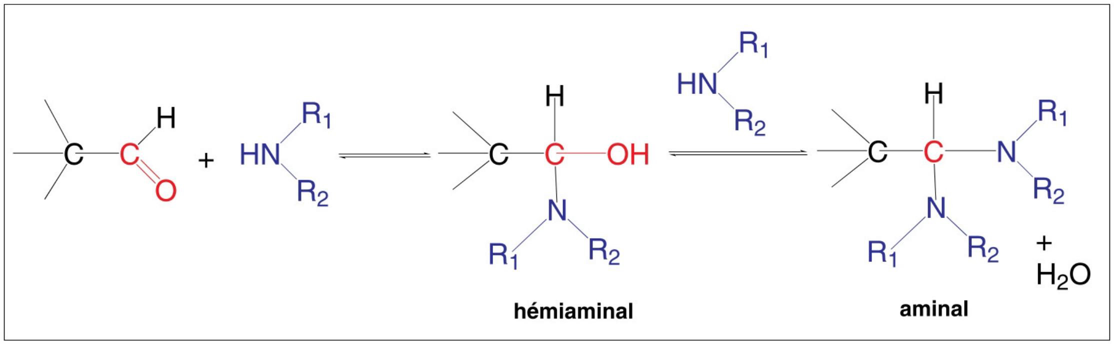


Schéma 10.48

Une réaction **d'amination réductive** des aldéhydes et cétones peut être effectuée lorsque le composé carbonylé est traité par une amine secondaire et l'hydrogène ou $NaBH_4$, en présence d'un catalyseur métallique, comme le nickel de *Raney*. On obtient alors une amine tertiaire (schéma 10.49).

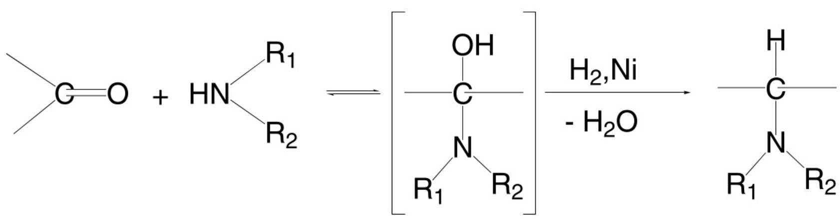


Schéma 10.49

Avec l'ammoniac et les amines primaires, ces réactions peuvent être faites, soit directement (hydrogène + nickel de *Raney*) comme pour les amines secondaires, soit par réduction de l'imine produite après l'avoir isolée. Les réactifs réducteurs sont très variés : borohydrure de sodium, $NaBH_4$, cyanoborohydrure de sodium, $NaBH_3CN$ entre autres.

L'acide formique peut aussi servir de réducteur (réaction appelée dans ce cas, **réaction de *Wallach*,** 1949). Les aldéhydes et cétones aliphatiques, alicycliques, aliphatiques-aromatiques, aromatiques sont utilisés (schéma 10.50). La présence de groupes réductibles comme les doubles liaisons éthylèniques, les groupes nitro et nitrile sont conservés. Dans la **réaction de *Leuckart*** (1885), qui s'effectue à des températures supérieures à 150 °C, on utilise le formiate d'ammonium, le formamide ou un dérivé *N*-monosubstitué. L'amine obtenue est alors *N*-formylée. Sa déformylation nécessite l'action de l'acide chlorhydrique concentré ou de la soude à 30 %. Comme pour la réaction de *Wallach*, tous les aldéhydes et cétones peuvent être mis en réaction. Les formamides *N,N*-disubstitués réagissent très difficilement sauf s'ils sont substitués par des groupes aryles. Dans ce cas, le mécanisme est mal connu.

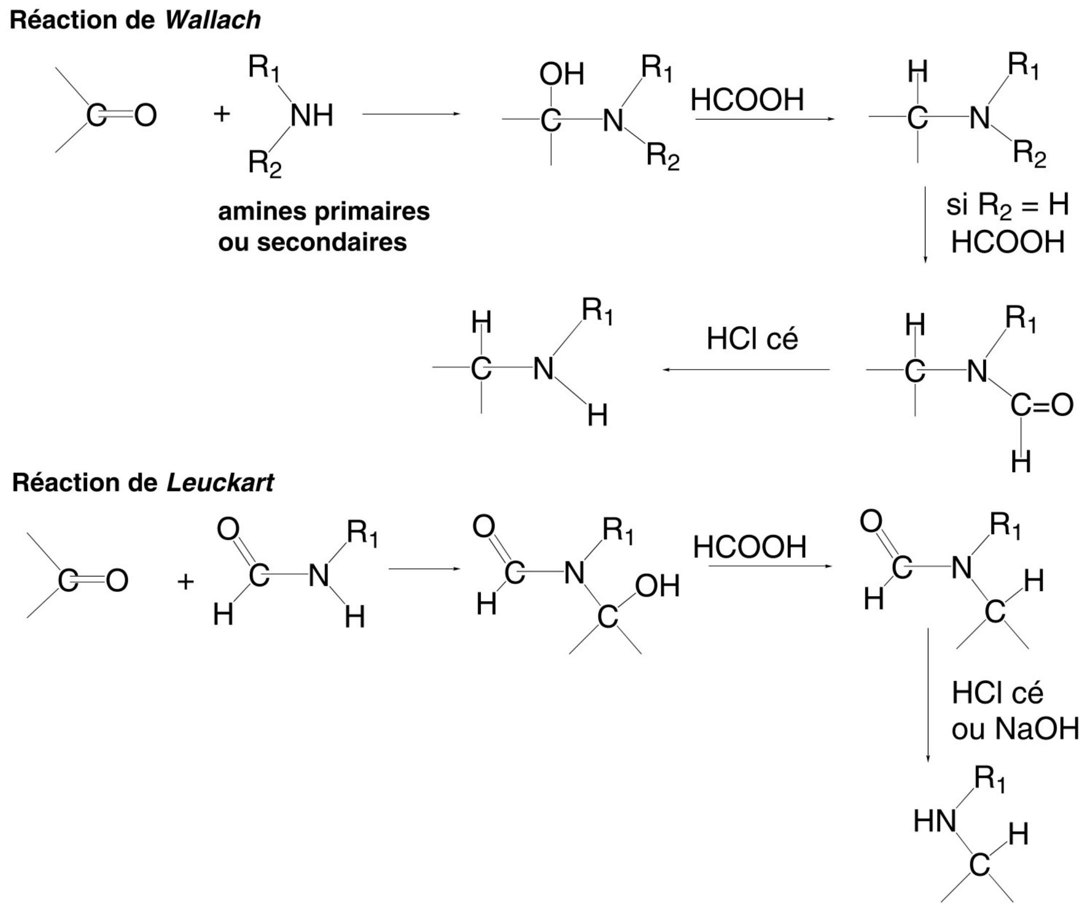


Schéma 10.50

Enfin, **les amines tertiaires**, s'additionnent en milieu acide sur les aldéhydes et cétones en produisant des **sels d'hémiaminals** (schéma 10.51).

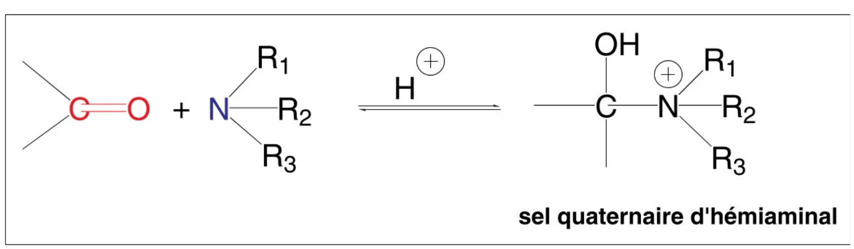


Schéma 10.51

Bien que moins nucléophiles que les amines, **les amides** sont susceptibles de s'additionner sur les composés carbonylés comme les aldéhydes. La réaction nécessite un catalyseur acide ou basique. En présence d'une base, c'est l'ion amidure qui est le réactif nucléophile. L'**hémiaminal** *N*-acylé qui en résulte réagit très souvent avec une nouvelle molécule d'amide pour fournir un **aminal *N,N'*-diacylé** (alkylidène ou arylidène bisamides) (schéma 10.52).

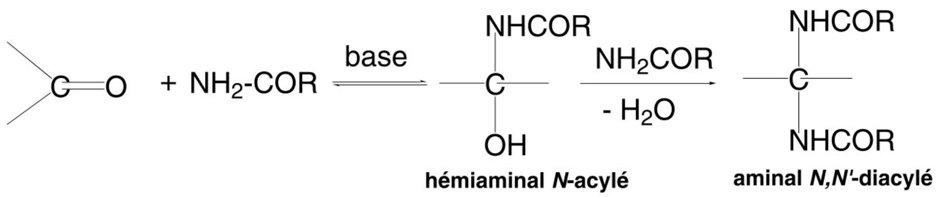


Schéma 10.52

10.3.1b – Réaction de *Mannich*

Dans **la réaction d'aminométhylation de *Mannich*** (1912), très importante en synthèse, le méthanal (ou formaldéhyde) réagit à la fois sur un composé azoté et un composé possèdant un hydrogène à caractère actif (figure 10.8). Le composé azoté peut être l'ammoniac (sous la forme du chlorure d'ammonium), une amine primaire ou secondaire, une hydrazine, une hydroxylamine, un amide primaire ou secondaire,

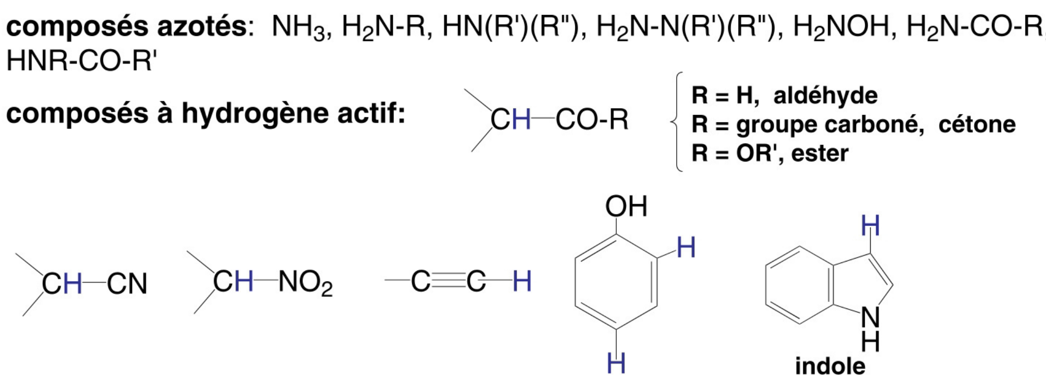


Figure 10.8

Avec le chlorure d'ammonium, et une cétone énolisable, il en résulte une cétone β-aminée (schéma 10.53).

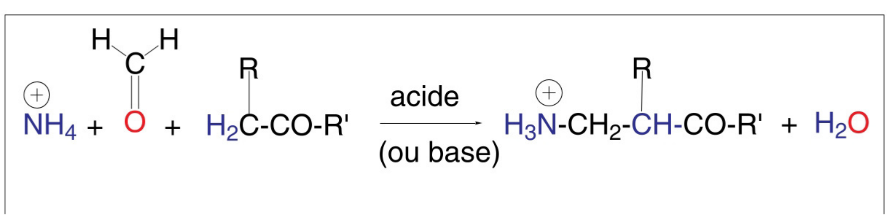


Schéma 10.53

La réaction peut avoir lieu en milieu acide ou basique.

Le mécanisme de cette réaction en milieu acide est le suivant, schéma 10.54 :

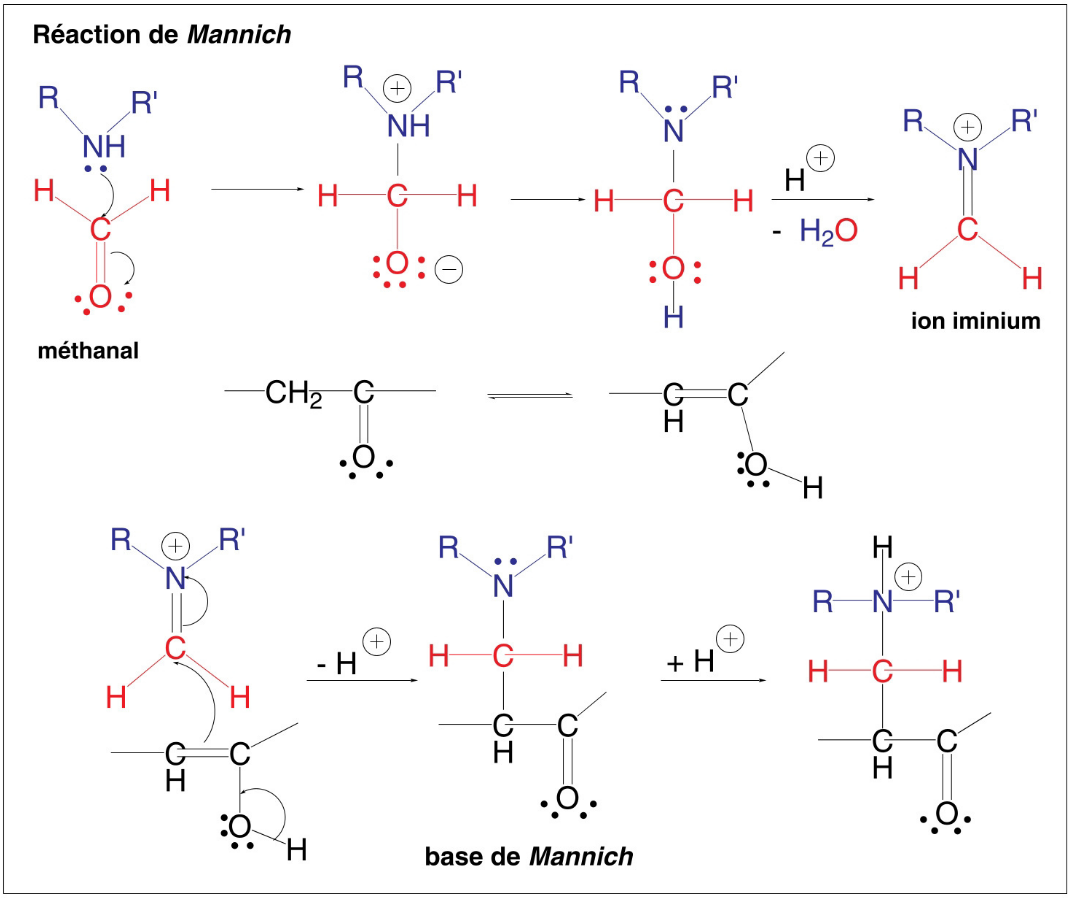


Schéma 10.54

L'attaque du formaldéhyde par l'azote de l'amine conduit en milieu acide à un **ion iminium**. Cet ion réagit avec la forme énol d'un composé carbonylé. Il en résulte une nouvelle amine appelée de manière générale **base de *Mannich***. En milieu acide, il se forme un sel.

Dans le mécanisme réactionnel, le passage par un ion iminium a permis d'utiliser des composés préalablement préparés, dans des réactions avec divers composés carbonylés. *Le sel d'Eschenmoser* (figure 10.9) est l'un d'eux, il est très utilisé en synthèse.

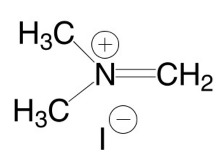


Figure 10.9

En milieu basique, la formation de l'ion iminium n'a pas lieu. L'α-hydroxy amine qui résulte de l'action de l'amine sur le formaldéhyde ne perd pas une molécule d'eau. Il est directement attaqué par le carbanion issu de la réaction de la base sur le composé carbonylé : un proton est extrait d'un groupe CH ou CH_2 ou CH_3 situé en position α de C=O (schéma 10.55).

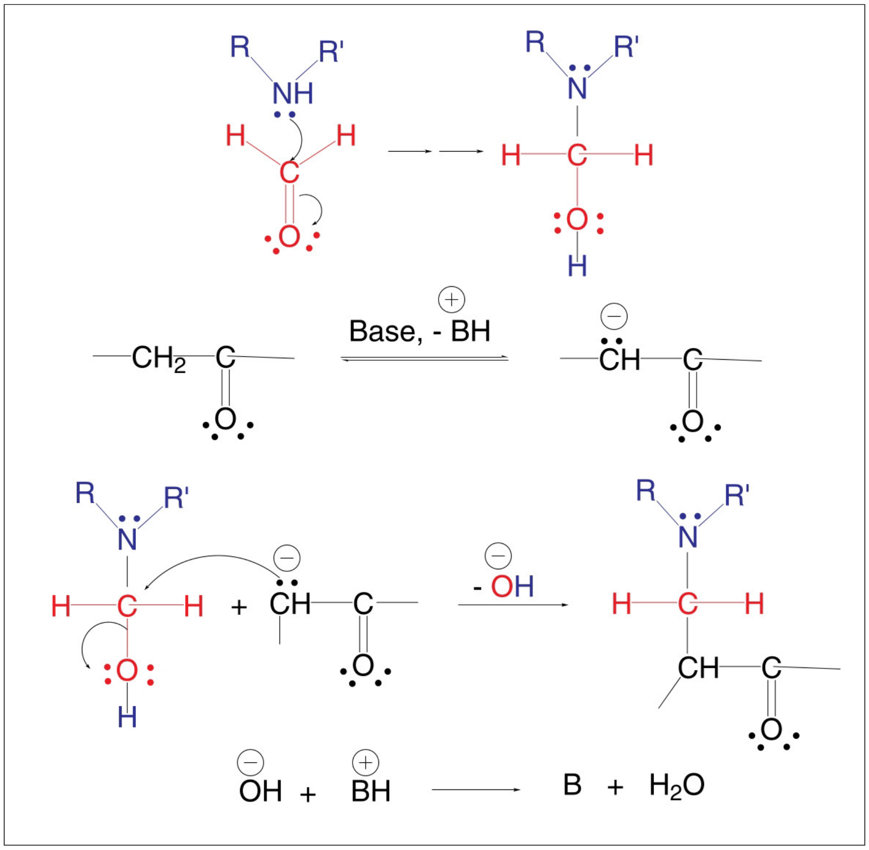


Schéma 10.55

La réaction de *Mannich* peut se renouveler plusieurs fois :

- si l'ammoniac ou une amine primaire ayant été utilisé, un excès de formaldéhyde et de composé à hydrogène actif est présent,
- si des excès de formaldéhyde et d'ammoniac se trouvent en présence d'un composé possédant plusieurs hydrogènes actifs.

Des *O*, *N* ou *S*-aminométhylations sont possibles en raison du caractère acide du groupe hydroxy des alcools et phénols, du groupe NH des sulfonamides secondaires ou du groupe sulfanyle (ou mercapto) des thiols, ce qui est montré par les exemples suivants, schéma 10.56 :

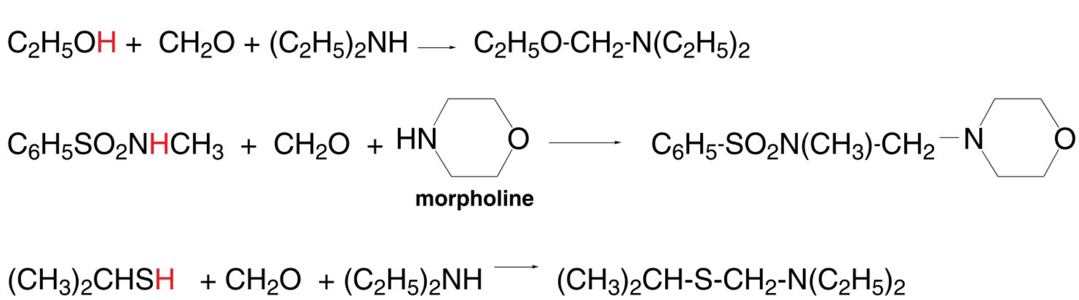


Schéma 10.56

10.3.1c – Avec les esters

L'addition d'ammoniac ou plus souvent d'ammoniaque, dans l'éthanol sur les esters conduit à un **amide** primaire, souvent à froid. Les amides secondaires et tertiaires résultent de la même réaction effectuée à chaud avec les amines primaires et secondaires. Tous les amides peuvent provenir de l'action de chlorures d'acides sur l'ammoniac ou les différentes amines (schéma 10.57).

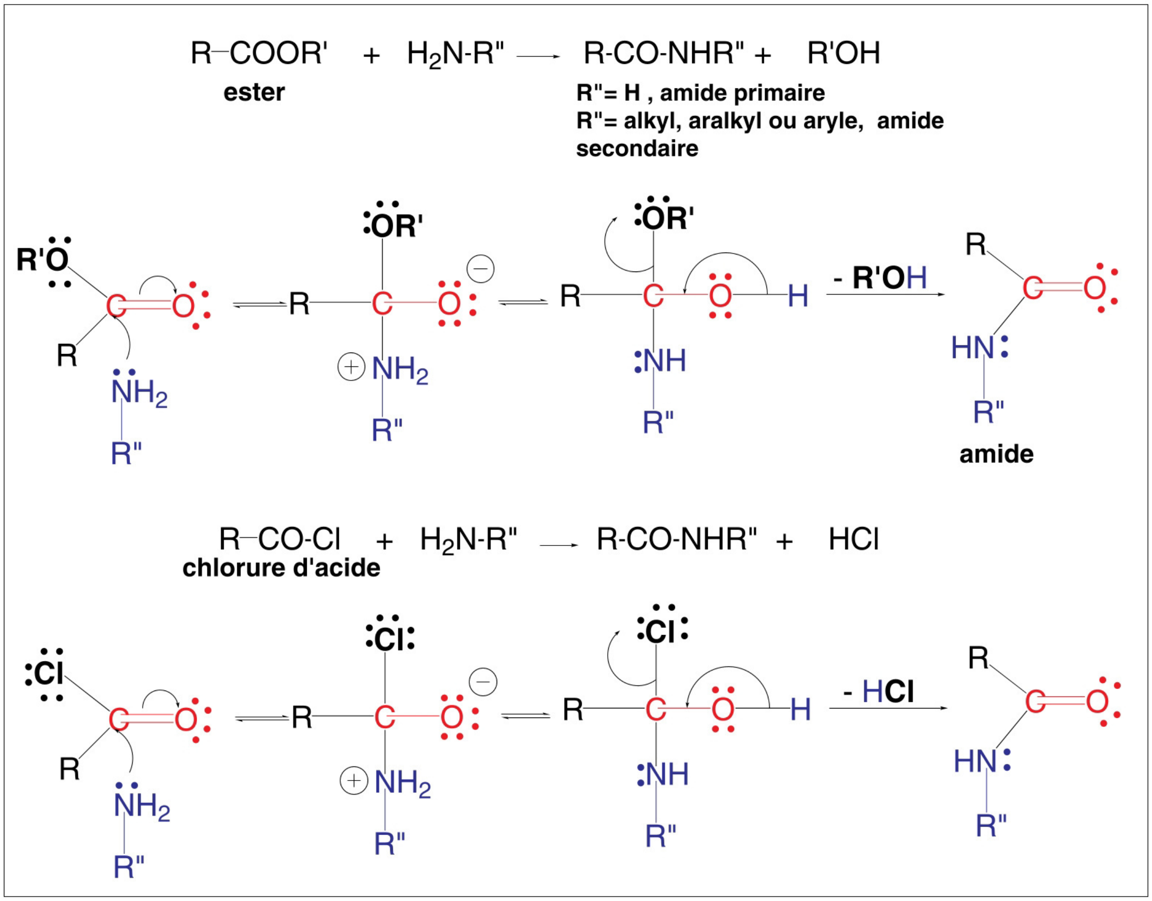


Schéma 10.57

10.3.1d – Avec les nitriles

L'addition d'ammoniac sur les nitriles en présence de chlorure d'ammonium fournit une **amidine** sous forme de chlorhydrate (schéma 10.58).

Cette réaction est difficile, voire impossible, avec les amines primaires et les nitriles aliphatiques. Par contre, la présence d'un groupe électroattracteur présent sur le nitrile l'active et permet de former des amidines substituées. Les amidines sont très utilisées en synthèse de composés hétérocycliques car elles peuvent réagir par les deux atomes d'azote avec divers composés bifonctionnels (diesters, phosgène, ester cétoniques...).

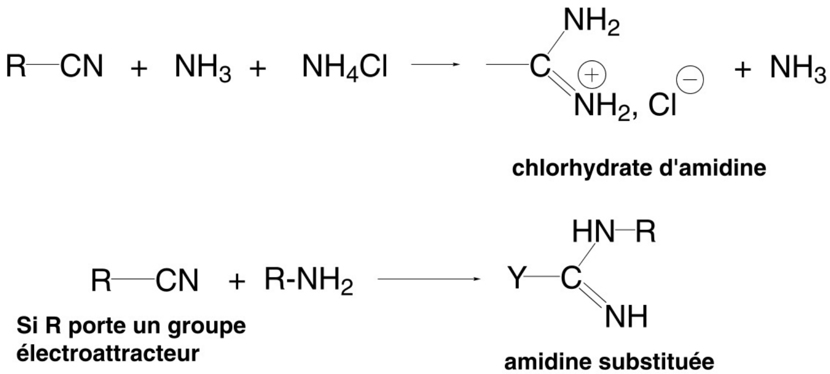


Schéma 10.58

Les amidines peuvent aussi être préparées par action d'ammoniac ou d'amines sur les chlorhydrates d'iminoéthers (schéma 10.59), lesquels résultent de l'addition d'alcools sur les nitriles en présence d'halogénures d'hydrogène (voir schéma 10.30).

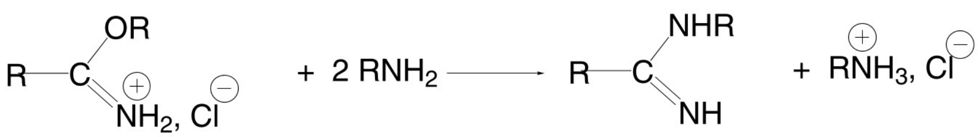


Schéma 10.59

10.3.2 – L'hydroxylamine

L'hydroxylamine, commercialisée sous forme de chlorhydrate cristallisé, réagit avec les aldéhydes et cétones pour former des **oximes** (schéma 10.60) par une réaction d'addition- élimination (même mécanisme que celui des amines). L'hydroxylamine est libérée de son sel *in situ* (le chlorhydrate, le plus souvent, et qui est commercial). Le pH de la solution est important et variable d'un composé à un autre mais la valeur moyenne est de 4.

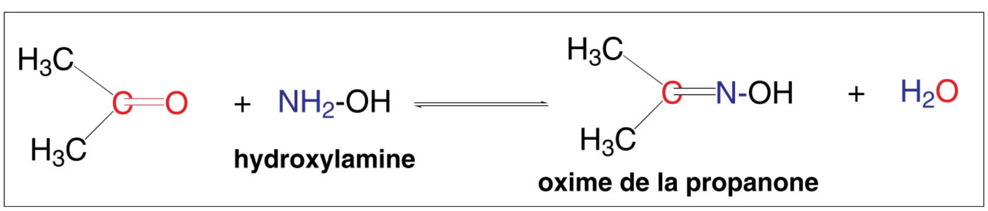


Schéma 10.60

Comme les hydrazones, les oximes dérivés d'aldéhydes ou de cétones dissymétriques ont deux configurations possibles Z et E séparables (§ 3.3 et 3.3.1).

Les oximes sont des intermédiaires dans la réaction de formation des nitriles par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur un aldéhyde en présence d'acide chlorhydrique concentré, d'acide formique, HCOOH, ou d'oxyde de sélénium, SeO_2 (schéma 10.61).

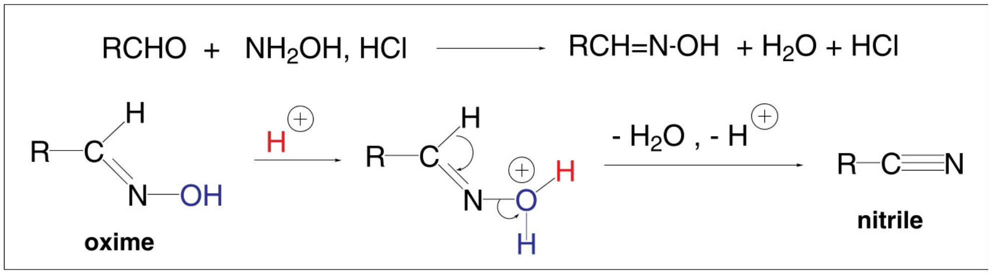


Schéma 10.61

La déshydratation d'un aldoxime aliphatique peut aussi être le résultat de l'action de l'anhydride acétique. Dans les mêmes conditions, les cétoximes aliphatiques donnent lieu à une *O*-acétylation.

Les **acides hydroxamiques** résultent de la réaction de l'hydroxylamine avec les esters ou les chlorures d'acides. Les **amidoximes** sont formés par addition d'hydroxylamine sur les nitriles aliphatiques (schéma 10.62).

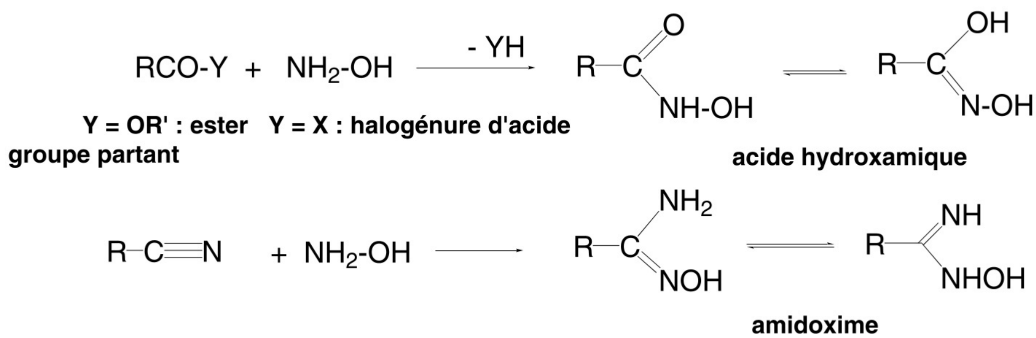


Schéma 10.62

10.3.3 – Les hydrazines

L'hydrate d'hydrazine, NH_2-NH_2.H_2O, composé toxique, est un liquide commercial communément employé, stable à température ordinaire, contrairement à l'hydrazine pure obtenue par déshydratation de l'hydrate par l'hydroxyde de potassium, et qui est un composé non commercial, explosif au contact de l'oxygène. L'hydrate d'hydrazine est une base forte qui réagit vivement avec les cétones aromatiques, sans catalyseur, pour donner une **hydrazone** dérivée par une réaction d'addition-élimination. La réaction effectuée avec les aldéhydes et cétones aliphatiques et les aldéhydes aromatiques fournit seulement une **azine** suite à une double réaction (schéma 10.63).

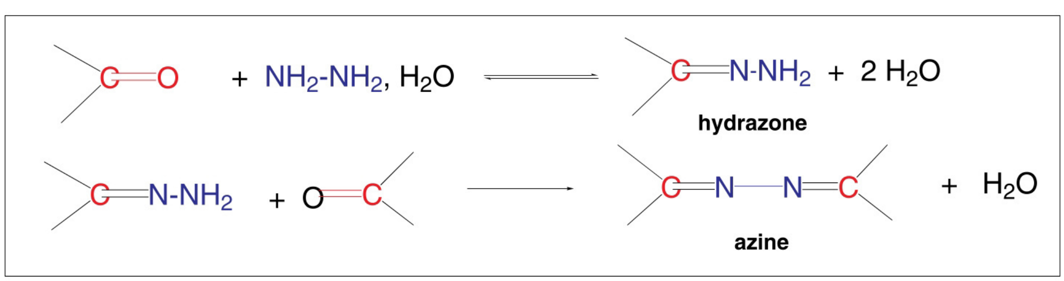


Schéma 10.63

Les monoalkylhydrazines, composés assez peu stables, pour la plupart liquides, toxiques et cancérigènes, réagissent avec tous les aldéhydes et cétones en fournissant les hydrazones correspondantes. La 1,1-diméthylhydrazine, très puissant cancérogène, forme des hydrazones qui, par réactions d'échange avec l'hydrate d'hydrazine, permet l'accès aux hydrazones non substituées de cétones ou d'aldéhydes, inaccessibles directement (schéma 10.64).

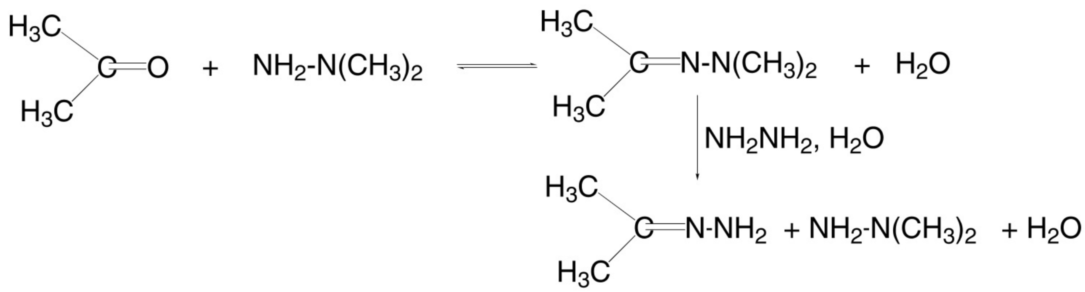


Schéma 10.64

Les arylhydrazines, comme **la 2,4-dinitrophénylhydrazine,** sont des composés solides, stables, très colorés, dont les réactions le plus souvent faciles avec tous les aldéhydes et cétones produisent des **arylhydrazones** recristallisables et à points de fusion nets, utilisés en raison de ces propriétés pour caractériser les composés carbonylés (schéma 10.65).

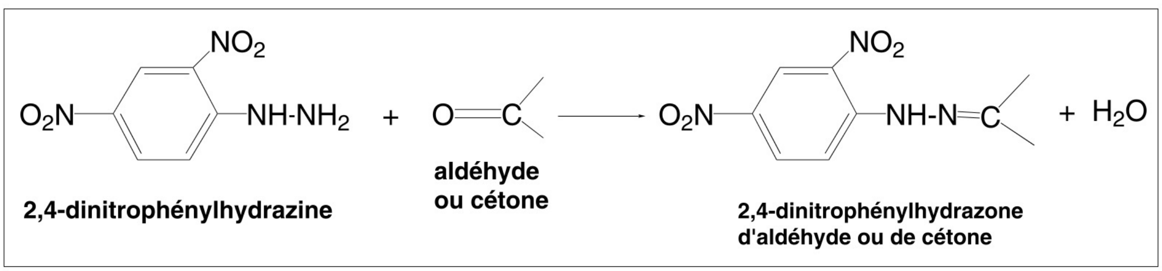


Schéma 10.65

Inversement, des tables de points de fusion d'arylhydrazones permettent de déterminer la cétone ou l'aldéhyde qui a été testé lorsque le composé carbonylé est inconnu.

Lorsqu'un aldéhyde ou une cétone est α-hydroxylée, la phénylhydrazine conduit à une **phénylosazone** (schéma 10.66). Le même résultat est obtenu à partir d'une α-dicétone.

Cette réaction est très importante pour la caractérisation des sucres, composés dont la cristallisation est difficile à partir des sirops. L'addition de phénylhydrazine permet la formation rapide, à chaud dans l'éthanol, d'un composé à point de fusion précis et caractéristique de chaque sucre, ce qui permet leur identification à partir de leur sirop, même dans le cas de présence d'impuretés. Le mécanisme fait d'abord intervenir une tautomérie, puis une réaction concertée à six centres avec formation d'une α-imino cétone. La réaction d'addition-élimination effectuée avec chacune des fonctions et de deux molécules de phénylhydrazine conduit à la phénylosazone. Le cas présenté ci-dessous correspond à un aldose comme le glucose.

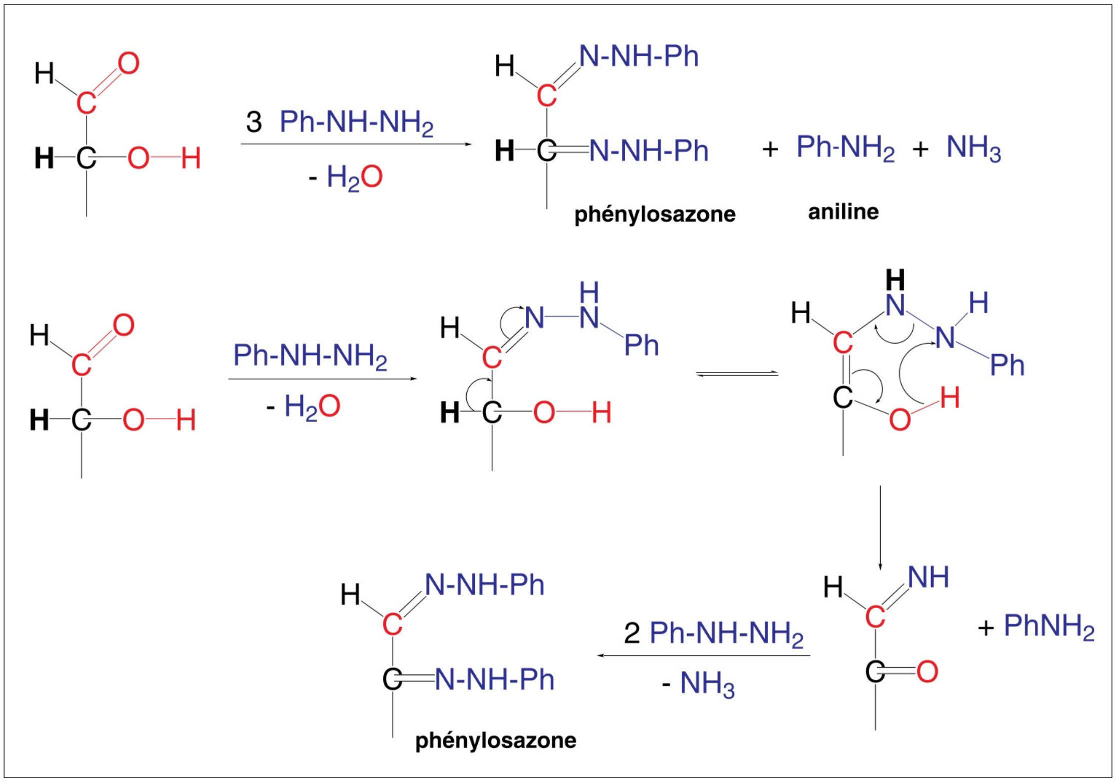


Schéma 10.66

Dans le cas du fructose, α-hydroxy cétone, le mécanisme est le suivant, schéma 10.67 :

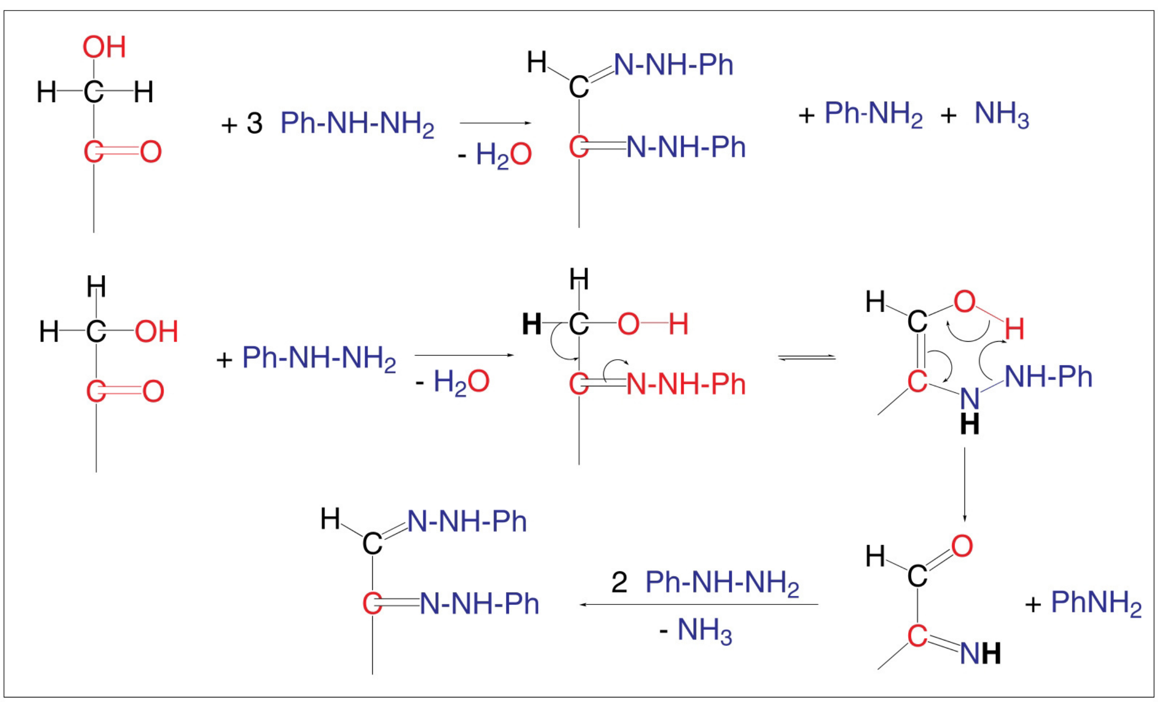


Schéma 10.67

Les hydrazones substituées présentent des configurations *E* (ou *anti*) et *Z* (ou *syn*) (schéma 10.68).

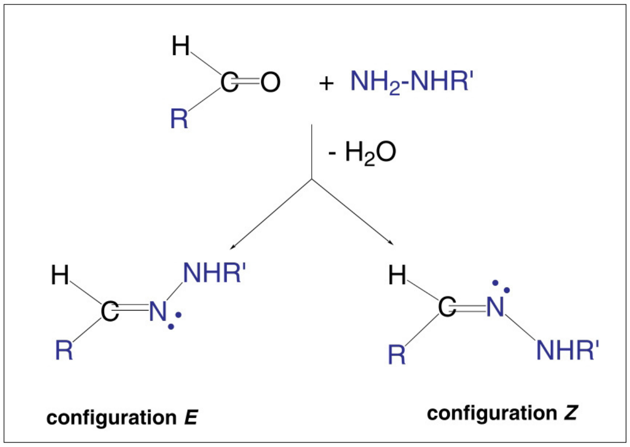


Schéma 10.68

L'hydrazine et les monoalkylhydrazines réagissent avec les esters dans l'éthanol à l'ébullition pour former des **acylhydrazines** appelées aussi **hydrazides** (schéma 10.69, **1**), composés importants pour la synthèse de composés hétérocycliques comme, par exemple, les 1,3,4-oxadiazoles et 1,3,4-oxadiazolin-2-ones.

Avec les chlorures d'acides, la réaction a lieu deux fois ce qui conduit à des ***N,N'*-diacylhydrazines** (**2**).

Avec les nitriles, l'hydrazine et les monoalkylhydrazines forment, par simple addition, des **hydrazidines** (**3**).

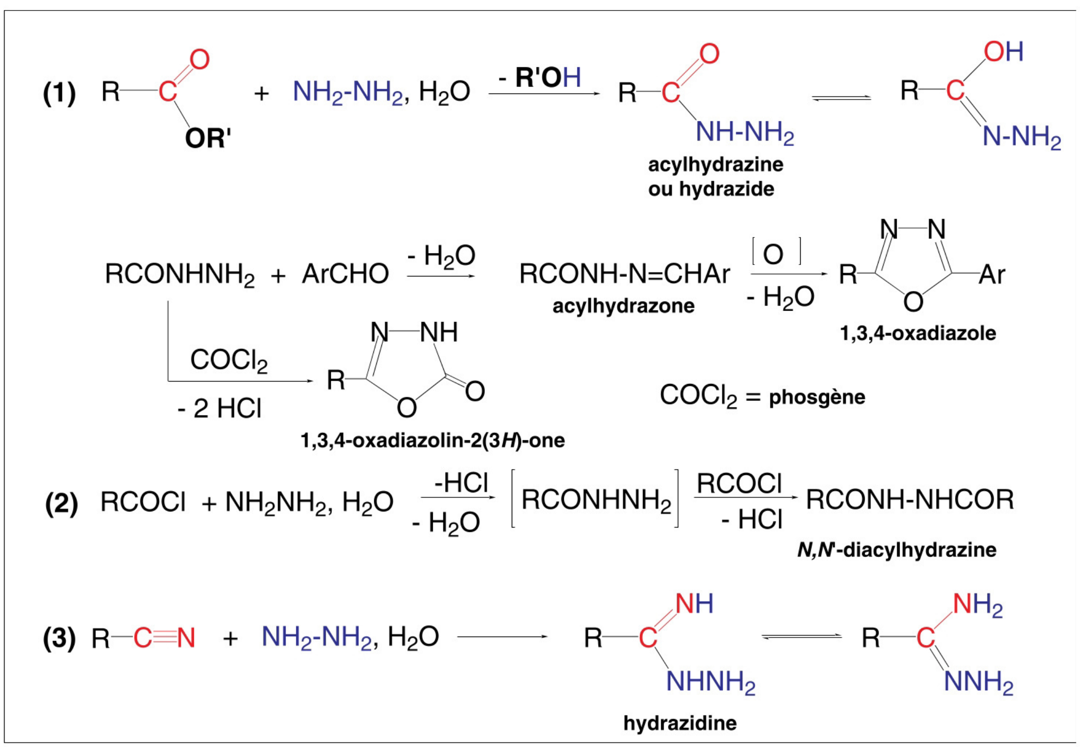


Schéma 10.69

10.3.4 – La semicarbazide et la thiosemicarbazide

Les aldéhydes et cétones réagissent avec la semicarbazide (commercialisée sous forme de chlorhydrate et libérée par addition de carbonate de sodium) ou la thiosemicarbazide, en produisant respectivement des **semicarbazones** et **thiosemicarbazones** (schéma 10.70). Ces dérivés sont des solides très facilement cristallisables à points de fusion nets ce qui permet de les utiliser pour caractériser les composés carbonylés dont ils sont issus (de manière analogue aux 2,4-dinitrophénylhydrazones, schéma 10.65). Ils présentent des configurations *E* et *Z* comme les hydrazones (schéma 10.68).

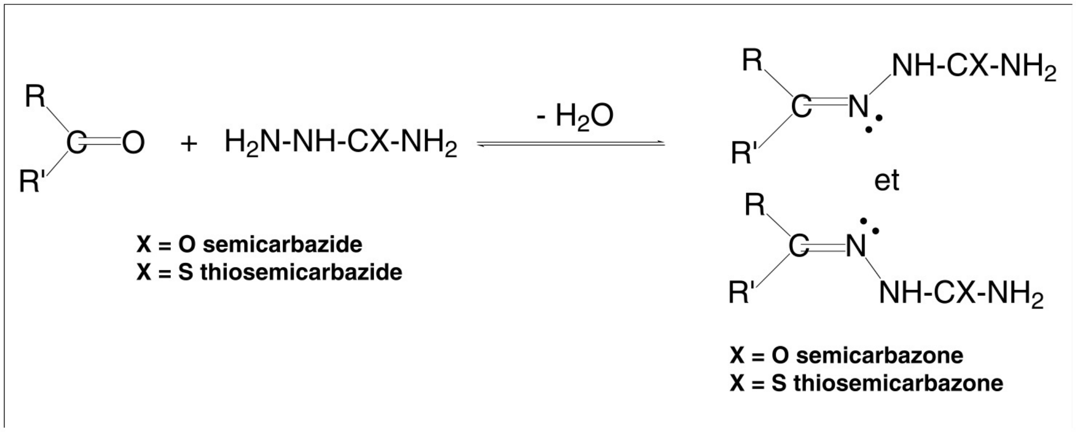


Schéma 10.70

Parfois, un milieu acide est nécessaire pour activer la réaction.

10.4 Additions faisant intervenir un carbanion

Comme cela a été indiqué au paragraphe concernant les carbanions (§ 6.13), leurs formations nécessitent le retrait par une base d'un hydrogène acide de CH, CH_2 ou CH_3 situé en position α d'un groupe électroattracteur -*I*. Les groupes carbonylés (aldéhyde, cétone ou ester), mais aussi imine ou nitrile ont ce caractère et permettent de former facilement des carbanions par action d'une base alcaline, d'un alcoolate ou d'un amidure alcalin. Sitôt formés, ces carbanions, réactifs nucléophiles, attaquent tout centre électrophile présent dans le milieu et plus particulièrement le carbone des fonctions indiquées. L'addition est suivie dans la plupart des cas de l'élimination d'une petite molécule (le plus souvent, eau ou alcool). L'ensemble « **addition + élimination** » correspond à ce qui est appelé une « **condensation** » entre deux molécules.

Dans le cas de la condensation benzoïnique (§ 10.6), le carbanion est issu d'une réaction entre un aldéhyde aromatique et un anion alcalin, l'ion cyanure.

Les composés organométalliques, RLi et RMgX, représentent un cas plus complexe dans les réactions d'addition sur les groupes considérés en raison de la variation du caractère ionique de la liaison entre R et le métal qui est fonction de la nature du métal et des conditions expérimentales, et plus particulièrement de la polarité du solvant utilisé. C'est pourquoi leurs réactions sont traitées aux paragraphes 10.8 et 10.9.

10.4.1 – Aldolisation (et crotonisation)

Le composé carbonylé (aldéhyde ou cétone) qui possède $C_\alpha H$, $C_\alpha H_2$ ou CH_3 en α du groupe carbonyle est attaqué par une base, le plus souvent NaOH, KOH et plus rarement le *t*-butoxyde de potassium, pour former un carbanion (schéma 10.71). Ce carbanion réagit sur une nouvelle molécule d'aldéhyde ou de cétone qui n'a pas encore subi l'action de la base. Il se forme alors un ion alcoolate, qui, en présence de l'eau du milieu, capte un proton avec création d'une molécule d'**aldol** (à partir de deux molécules d'aldéhyde) ou de **cétol** (à partir de deux molécules de cétone). C'est la réaction d'**aldolisation** (ou de cétolisation selon le cas). Avec l'éthanal, on obtient le 3-hydroxybutanal avec un bon rendement. Avec la propanone (acétone), la 2-méthyl-2-hydroxypentan-4-one (ou diacétone alcool) est formée avec un très faible rendement. Toutefois, en utilisant la baryte, $Ba(OH)_2$, et une technique particulière qui permet d'extraire l'aldol au fur et à mesure de sa formation, le rendement peut être augmenté par déplacement de l'équilibre vers la droite. D'une manière générale, en milieu basique, les aldols dérivés d'aldéhydes sont assez facilement obtenus, il n'en est pas de même pour les cétols.

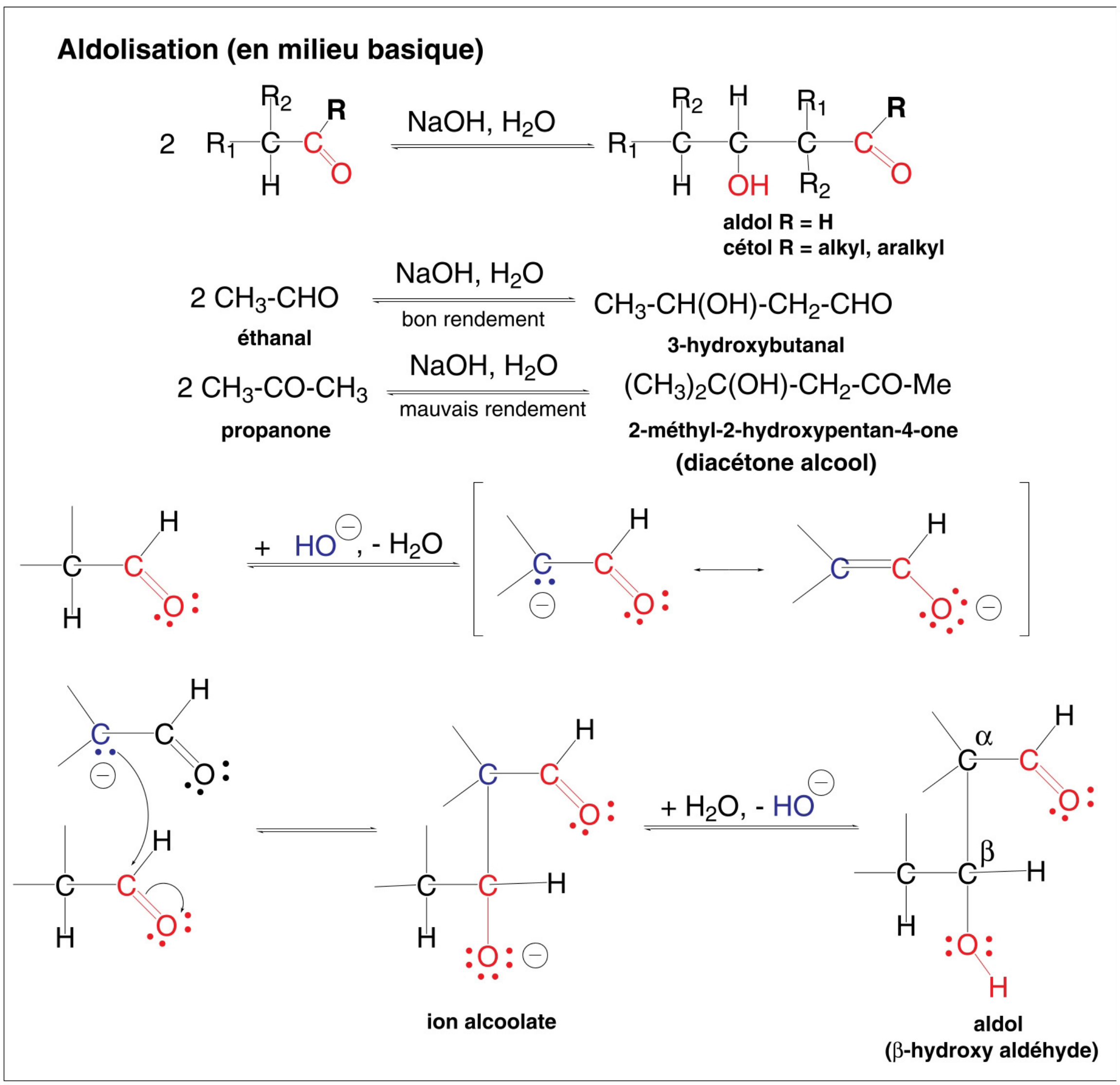


Schéma 10.71

Une réaction secondaire accompagne l'aldolisation et la cétolisation, c'est la **crotonisation**. Le chauffage en milieu basique ou acide conduit à une déshydratation de l'aldol ou du cétol qui fournit des **composés stabilisés par résonance**, respectivement des **aldéhydes et cétones α,β-insaturés**, ce qui influe sur sa facilité. Les mécanismes de ces réactions sont différents selon le milieu. Ils sont présentés dans les schémas 10.72 et 10.74.

La crotonisation de l'aldol **en milieu basique** (schéma 10.72) est plus difficile qu'en milieu acide.

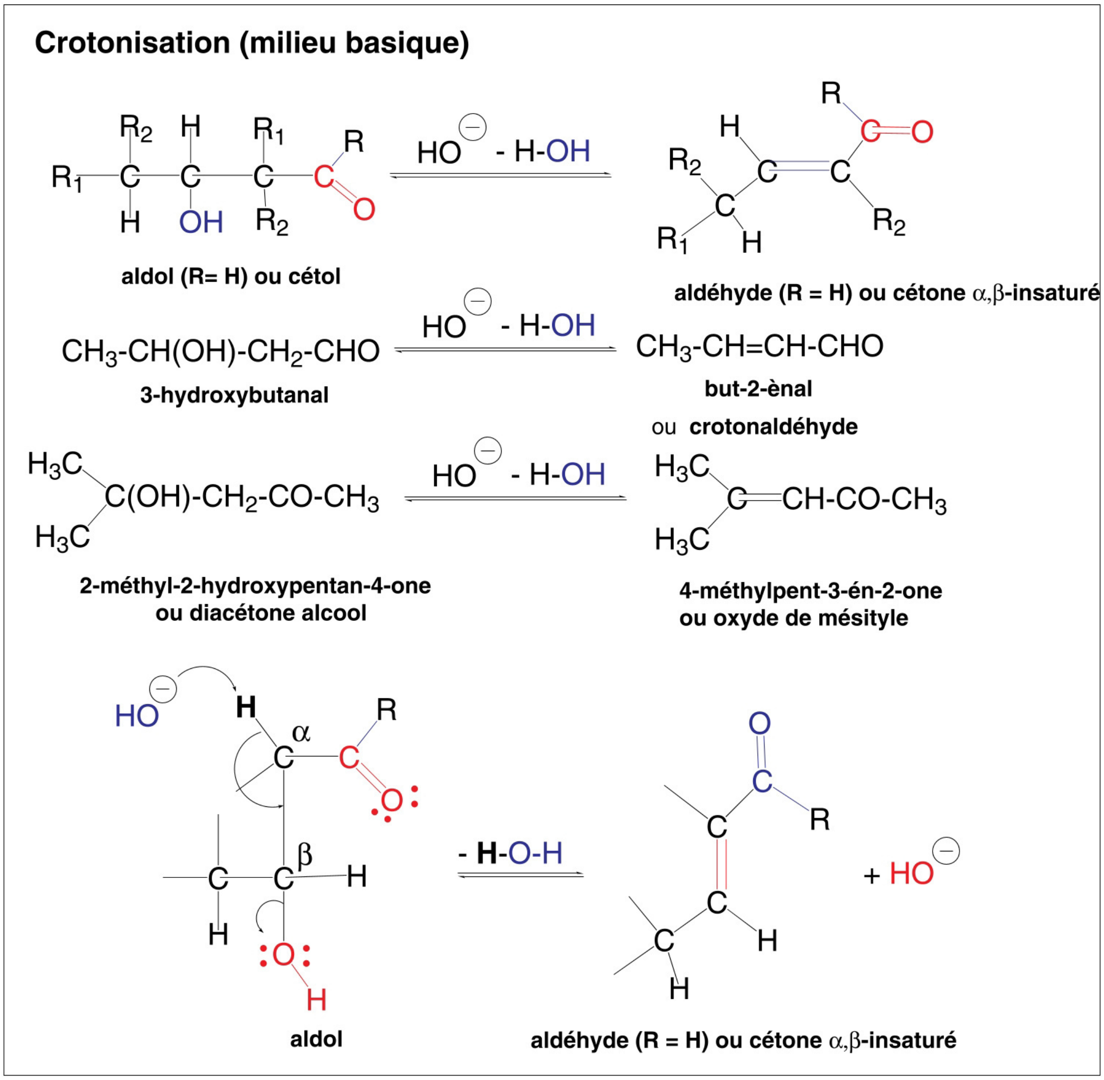


Schéma 10.72

L'aldolisation en milieu acide (schéma 10.73), plus spécifique des cétones en raison d'un faible rendement en milieu basique, conduit presque exclusivement à une cétone α,β-insaturée, suite à une crotonisation immédiate.

En milieu acide, le composé carbonylé est en équilible avec un carbocation. Par ailleurs, il est aussi en équilibre avec sa forme énolique. Le carbocation formé à partir d'une première molécule attaque la double liaison de la forme énol d'une seconde molécule ce qui conduit à un nouveau carbocation. Il est en équilibre avec l'aldol et un proton. L'équilibre est favorisé vers la gauche pour les cétones ce qui n'est pas le cas en milieu basique.

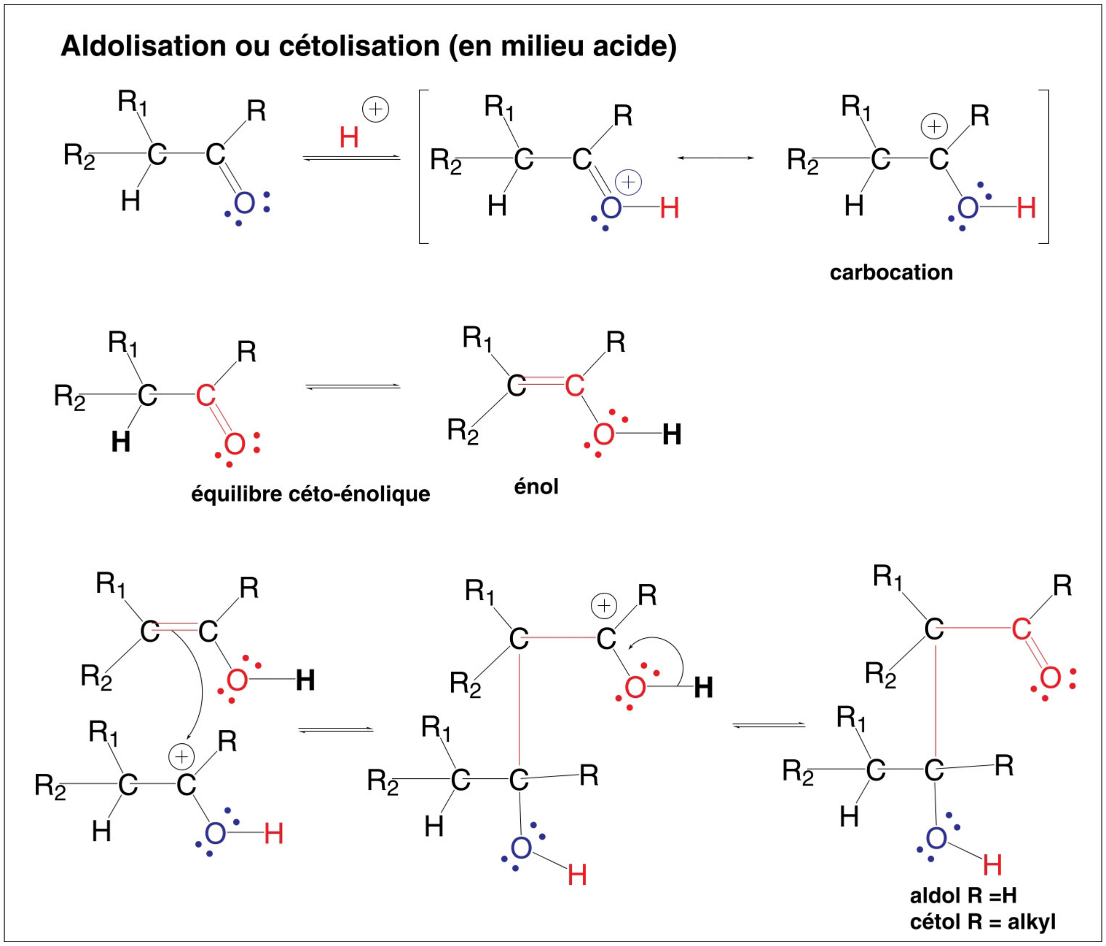


Schéma 10.73

Le proton attaque alors le groupe hydroxy de l'aldol (ou du cétol) ce qui conduit à l'élimination d'une molécule d'eau et à la production du composé carbonylé α,β-insaturé.

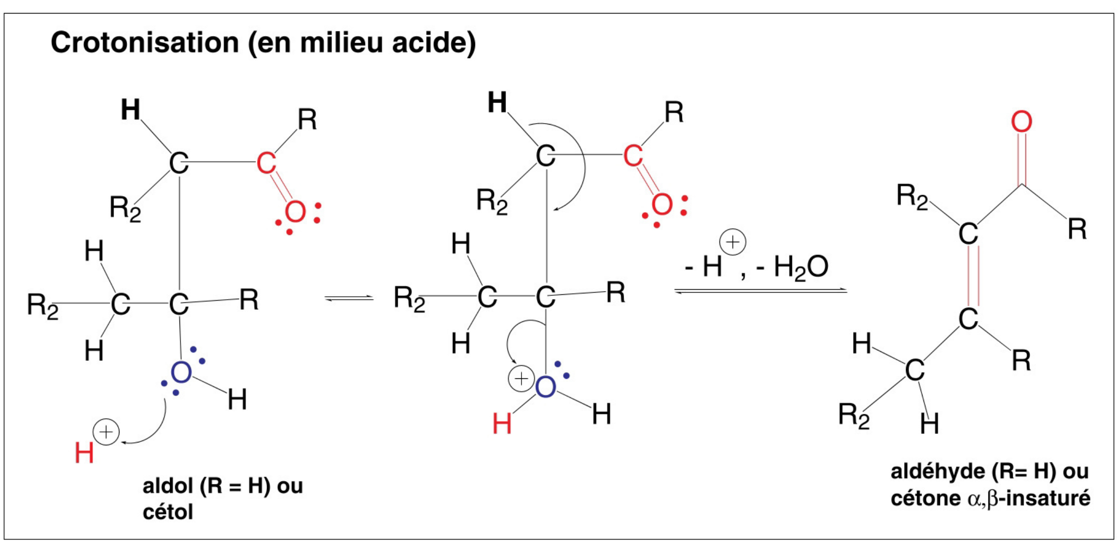


Schéma 10.74

Il faut noter que l'aldol étant un aldéhyde, il est susceptible de former un nouveau carbanion en présence de soude. Ce carbanion peut réagir sur un groupe aldéhyde du milieu ce qui peut conduire à des polymères, plus particulièrement dans le cas d'aldéhydes de faibles masses. Pour éviter cette réaction secondaire, et n'obtenir que l'aldol, on utilise le carbonate de potassium, K_2CO_3, moins basique que la soude.

Si la cétolisation est effectuée avec une cétone dissymétrique, la formation du carbanion le plus stable est favorisée, ce qui peut s'exprimer, pour des cétones aliphatiques, par une condensation à partir du groupe qui porte le plus d'atomes d'hydrogène (schéma 10.75). En milieu acide, le résultat est fonction de la nature des substituants du groupe carbonyle.

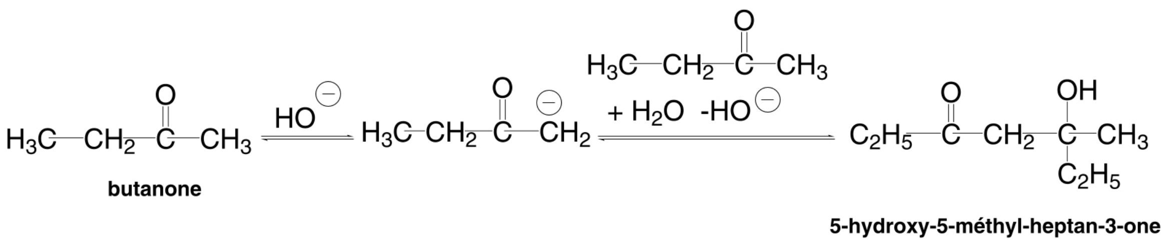


Schéma 10.75

Les réactions entre deux aldéhydes ou cétones différents, ou entre un aldéhyde et une cétone sont possibles. Plusieurs cas sont à envisager.

– Deux aldéhydes différents : quatre aldols sont susceptibles d'être obtenus auxquels il faut ajouter les quatre composés insaturés issus de la crotonisation.

Lorsqu'un des deux aldéhydes ne possède pas d'hydrogène en α, seulement deux aldols peuvent se former.

En général, l'aldol « mixte » qui résulte de la réaction entre les deux types d'aldéhyde est prépondérant **(réaction de *Claisen-Schmidt*).**

Pour deux cétones différentes les résultats sont de même nature.

– Un aldéhyde et une cétone : si l'aldéhyde et la cétone possèdent chacun un hydrogène en α du groupe carbonyle, c'est l'aldéhyde qui est attaqué par le carbanion formé à partir de la cétone. Lorsqu'on souhaite effectuer une addition régiosélective, il est préférable de préparer un dérivé stable de l'énol qui doit intervenir dans la réaction. Ce dérivé stable peut être un dérivé silylé (*O*-triméthylsilyle) préparé par action du chlorure de triméthylsilyle en présence d'une base comme la triéthylamine. La réaction est alors catalysée par du tétrachlorure de titane $TiCl_4$ **(réactif de *Mukayama*).** La déprotection du groupe hydroxy est réalisée par addition d'eau au milieu (schéma 10.76).

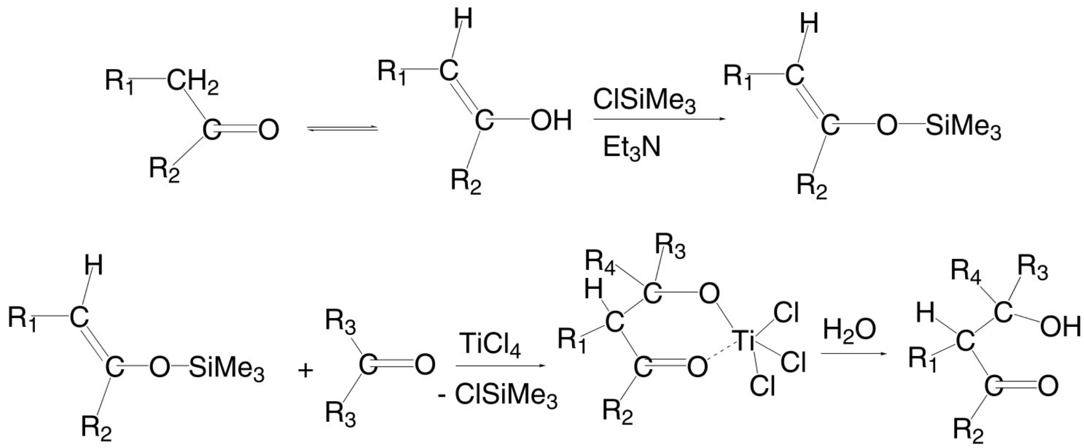


Schéma 10.76

La condensation d'aldéhydes aromatiques avec de simples aldéhydes aliphatiques ou des méthylcétones en présence d'une solution de potasse (à 10 %) présente un intérêt particulier car elle permet l'accès à des aldéhydes ou cétones α,β-insaturées aromatiques : c'est **la <u>condensation</u> de *Claisen-Schmidt*** (1881) (schéma 10.77).

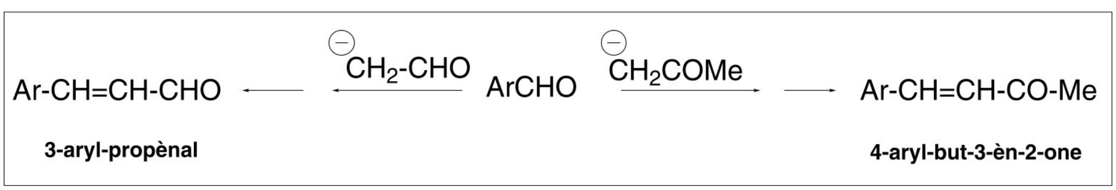


Schéma 10.77

D'autres méthodes comme l'utilisation d'un acétal à la place de l'aldéhyde lui-même permettent aussi une addition régiosélective.

Les réactions d'aldolisation-crotonisation intramoléculaires sont possibles plus particulièrement pour des composés dicarbonylés susceptibles de former des cycles à 5 ou 6 éléments, comme l'octane-2,7-dione (schéma 10.78). L'équivalent de cette réaction avec des diesters est la réaction de *Dieckmann* (§ 10.4.2).

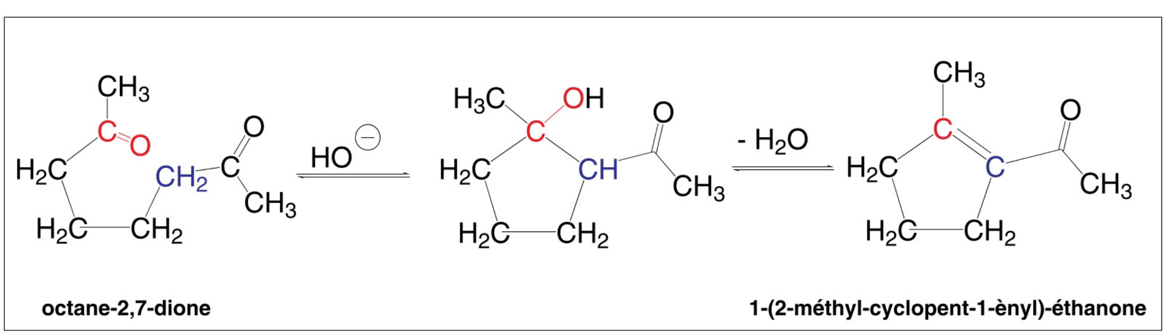


Schéma 10.78

Ces cyclisations sont à la base de la **réaction d'annellation de *Robinson*** (1937) très utile pour la synthèse de composés polycycliques (comme certains stéroïdes et terpènes) (schéma 10.79).

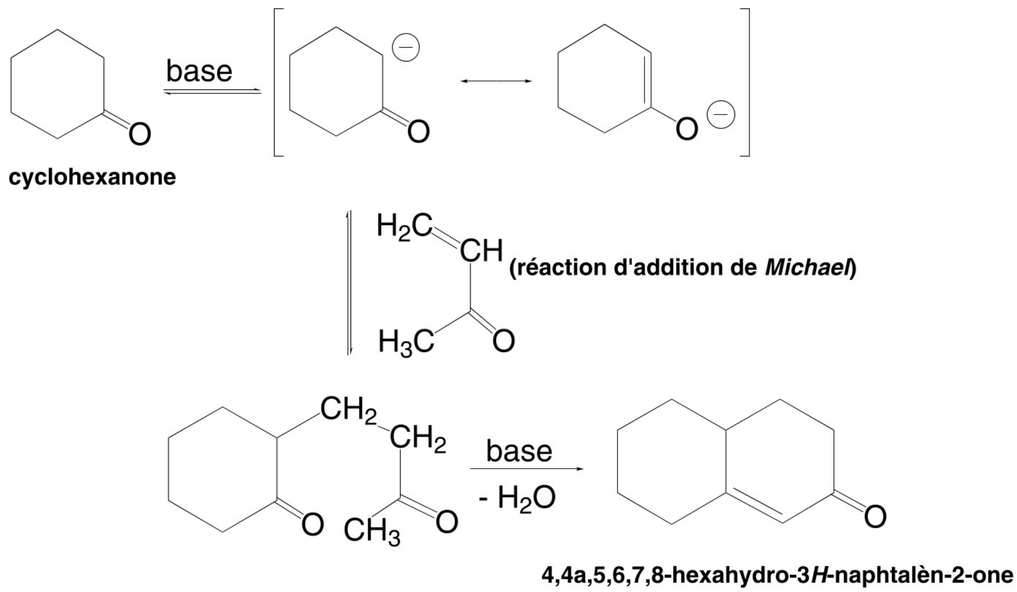


Schéma 10.79

L'aldolisation peut avoir lieu entre d'une part un ester et d'autre part, un aldéhyde ou une cétone. En milieu basique fort (NaOEt, $LiNH_2$, NaH, Ph_3CNa...), il se forme préférentiellement le carbanion dérivé de l'ester.

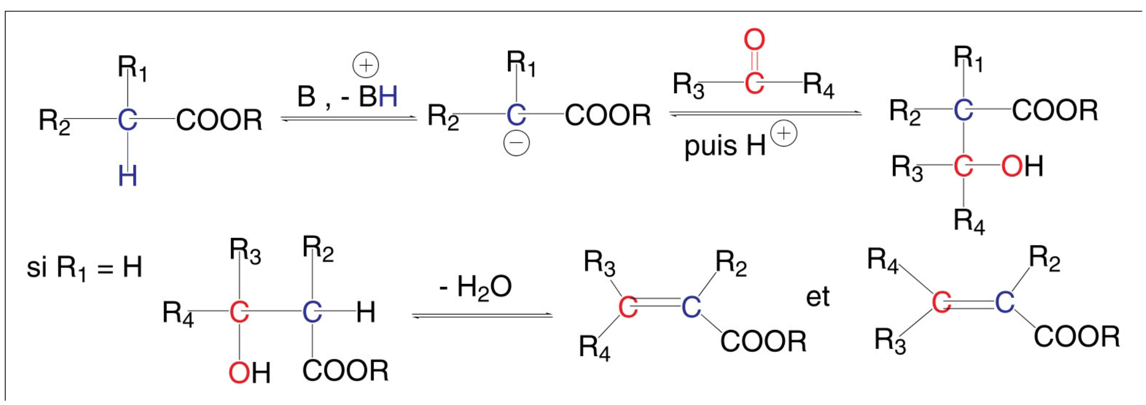


Schéma 10.80

Ce carbanion réagit sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone pour former un β-hydroxy ester. Si l'élimination d'une molécule d'eau est possible, elle a lieu, et un ester α,β-insaturé est obtenu (schéma 10.80). Cette réaction (proche de la réaction de *Claisen* qui fait intervenir deux esters, § 10.4.2) est à l'origine de **la condensation de *Stobbe*** (1893) (schéma 10.81) entre un succinate ou ses dérivés et un aldéhyde ou une cétone. La première phase du mécanisme est identique à celle indiquée ci-dessus. L'anion alcoolate intermédiaire, au lieu d'additionner un proton du milieu pour former un β-hydroxy ester, attaque le groupe carbonyle de la fonction ester ce qui conduit à

une substitution nucléophile du groupe OR de l'ester et la formation d'un ester cyclique, **une lactone.** La base extrait un proton en α de la fonction ester restante. Le carbanion qui en résulte conduit à un sel d'acide β,γ-insaturé par ouverture du cycle lactonique (la fonction ester est facilement saponifiée et l'acide correspondant décarboxylé).

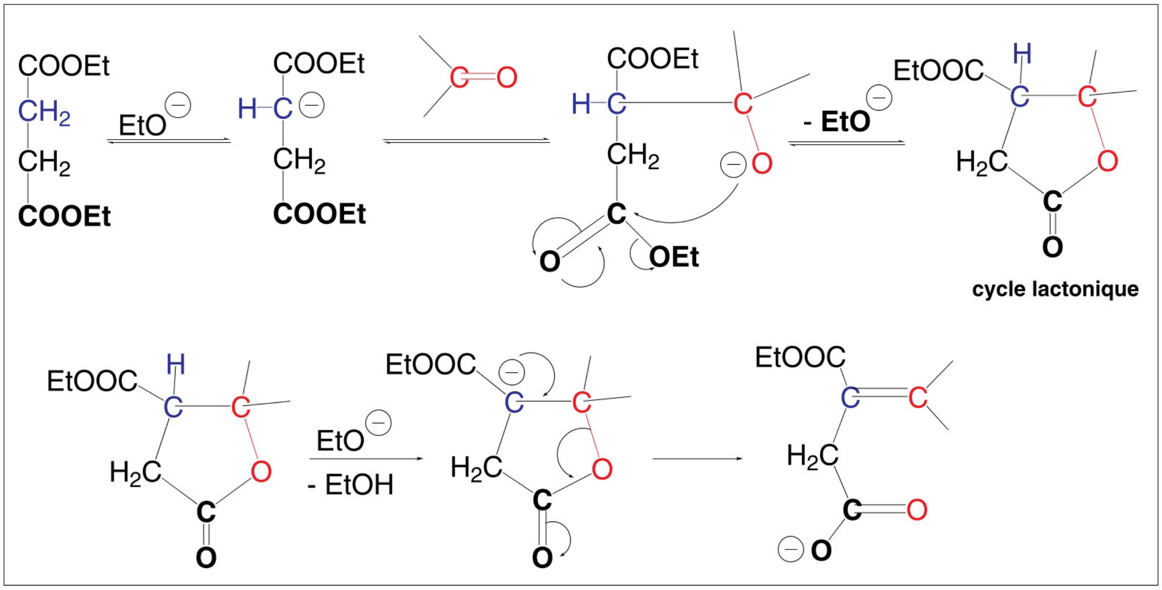


Schéma 10.81

Il est parfois possible que la réaction entre un ester et un aldéhyde ou une cétone s'inverse : le carbanion formé à partir de l'aldéhyde ou de la cétone attaque le groupe carbonyle de l'ester COOR. Dans ce cas, le groupe OR de l'ester est substitué par le groupe issu du carbanion. Il ne s'agit donc pas d'une addition sur un groupe carbonyle : le résultat est alors un composé 1,3-dicarbonylé (schéma 10.82).

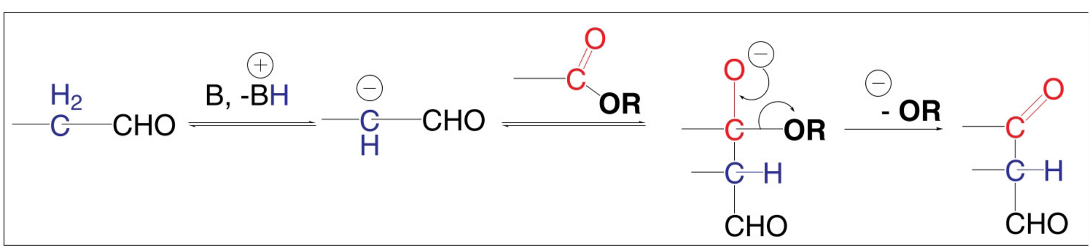


Schéma 10.82

Enfin, une réaction particulière fait intervenir le formaldéhyde sur les cétones et aldéhydes énolisables en présence d'hydroxyde de calcium comme base. C'est la **réaction de *Tollens*** (1891) (schéma 10.83). Le formaldéhyde et le composé carbonylé donnent lieu à une aldolisation croisée ce qui conduit à une cétone ou aldéhyde β-hydroxylé. Ce composé que l'on peut isoler réagit de nouveau si un excès de formaldéhyde est présent, selon une réaction de *Cannizzaro* croisée (§ 10.5.1) avec formation d'acide formique et d'un 1,3-diol.

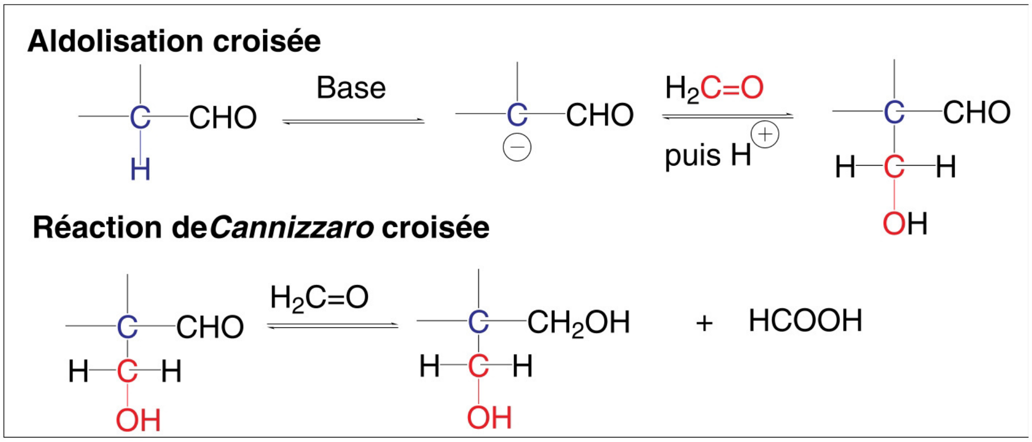


Schéma 10.83

La réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone portant un groupe CH_2 ou CH_3 en position α (2 ou 3 hydrogènes acides) en présence d'un large excès de formaldéhyde conduit à des polyols (schéma 10.84).

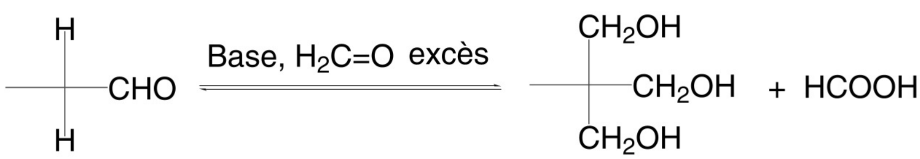


Schéma 10.84

Cette réaction a lieu aussi avec d'autres molécules ayant un groupe électroattracteur comme NO_2, sans la réaction de *Cannizzaro* dans ce cas, évidemment (schéma 10.85).

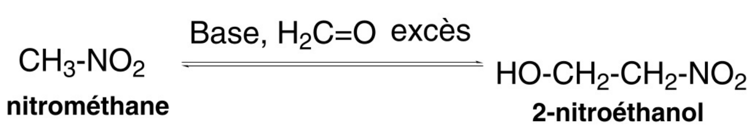


Schéma 10.85

10.4.2 – Réactions de *Claisen* et de *Dieckmann*

La réaction de ***Claisen*** (1887) consiste à **condenser** deux molécules d'un ester RCOOR' **possèdant un groupe méthylène ou méthyle en α** pour former un ester β-cétonique (schéma 10.86).

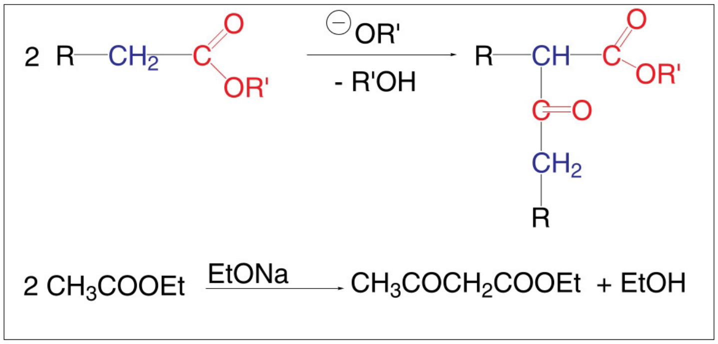


Schéma 10.86

C'est une réaction (schéma 10.87). dont les deux premières étapes sont semblables à celles de l'aldolisation. Il y a d'abord formation d'un carbanion sous l'action d'une base, ici l'alcoolate (mais on peut utiliser aussi NaH, $NaNH_2$, Ph_3CNa dans des solvants non polaires) puis addition sur le groupe carbonyle d'une seconde molécule d'ester, et enfin, élimination de OR' du groupe COOR'. Si le mécanisme de formation de l'adduit est identique à celui de l'aldolisation, la différence avec l'adduit de l'aldolisation est que celui-ci possède un groupe partant OR'. Au lieu d'additionner un proton comme dans l'aldolisation, cet adduit élimine un ion alcoolate pour former le β-cétoester.

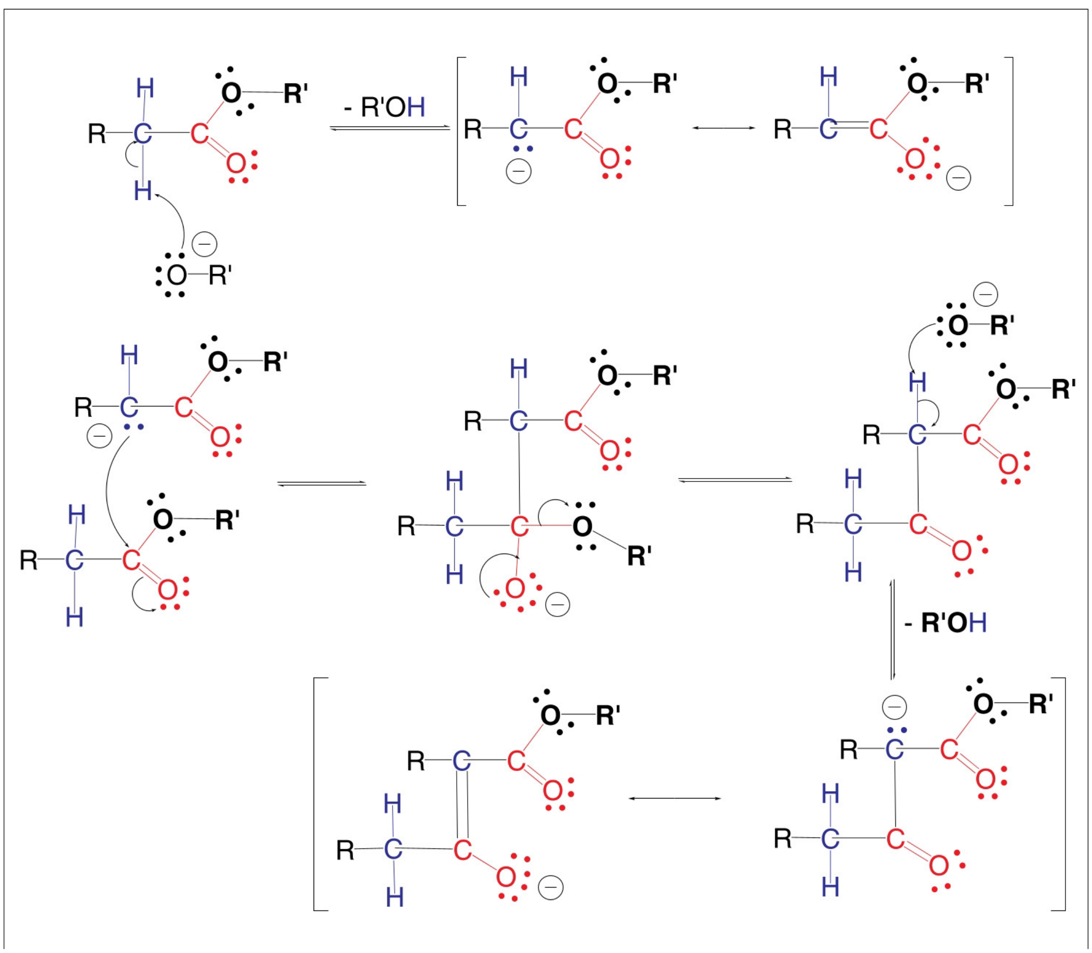


Schéma 10.87

Pour bien comprendre ce mécanisme, il est important de savoir que le catalyseur, l'alcoolate de sodium, est formé par addition d'un équivalent de sodium métallique à moins d'un équivalent d'alcool absolu, en présence de deux équivalents d'ester. La très faible concentration en ion alcoolate dans le milieu permet de former peu de carbanions par rapport à la quantité présente d'ester et de débuter ainsi la réaction. La concentration en alcoolate demeure constante en raison de la réaction de l'alcool libéré sur le sodium encore présent. Un équivalent de sodium est nécessaire car le β-cétoester consomme de l'alcoolate pour former un carbanion qui résulte de la forte acidité de l'hydrogène lié au carbone situé entre les deux fonctions carbonylées. Cette acidité est plus élevée que celle de l'hydrogène de l'alcool en raison de la forte stabilisation de ce carbanion. La facile formation de ce carbanion très stable est importante car elle permet le déplacement de l'équilibre vers la droite, ce qui n'est plus possible si l'ester mis en réaction ne possède qu'un groupe méthyne $C_{\alpha}H$. Ainsi, les esters de formule générale $(R_1)(R_2)$ C**H**-COOR sont inaptes à la réaction de *Claisen* dans les conditions normales car il n'est pas possible avec eux de former un carbanion de cétoester. L'équilibre est alors dirigé vers la gauche d'autant plus que la faible acidité de **H** de C**H** rend difficile le passage au carbanion en présence d'ion alcoolate.

L'emploi de bases plus fortes comme l'ion trityle, Ph_3C^-, NaH, KH ou $NaNH_2$ permet le retrait de cet hydrogène et le déplacement de l'équilibre, dans ce cas, vers la droite. Dans ces conditions, la réaction de *Claisen* sur ce type d'esters devient possible.

La réaction de *Claisen* étant réversible, **la réaction de rétro-*Claisen*** à partir de β-cétoester permet le retour à deux esters (schéma 10.88) :

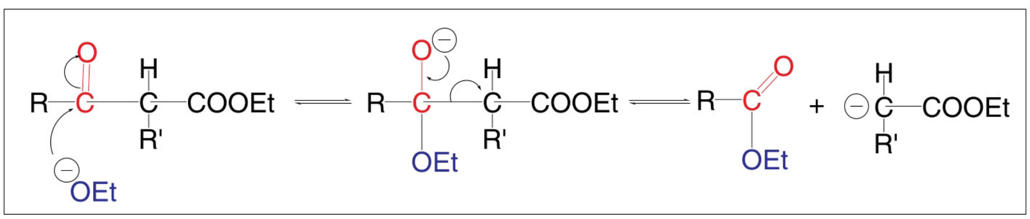


Schéma 10.88

Les réactions de *Claisen* peuvent avoir lieu entre deux esters différents. Dans le cas où chacun d'eux possède un hydrogène en α, quatre β-cétoesters sont obtenus. Ce type de **réaction de *Claisen* croisée** est plus intéressant si l'un des esters mis en réaction ne possède pas d'hydrogène en α, comme les benzoates et plus généralement les dérivés aromatiques, ArCOOR', les formiates, HCOOR, ou les carbonates, $O{=}C(OR)_2$, qui conduisent respectivement à des α-aroyl esters, α-formyl esters, et des malonates (schéma 10.89).

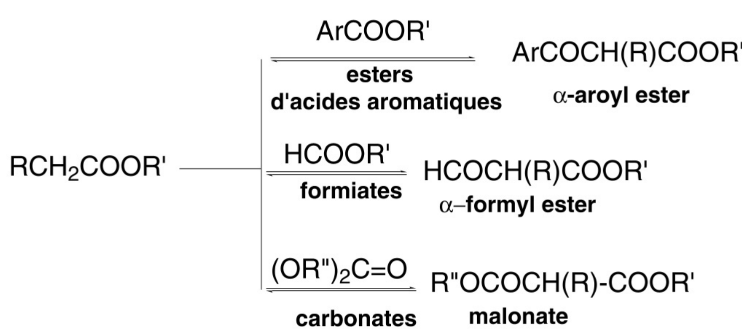


Schéma 10.89

Certains diesters permettent de former des composés cycliques par une double réaction de *Claisen*. C'est le cas du succinate d'éthyle, qui, en présence de sodium ou d'éthylate de sodium, forme un dérivé du cyclohexane, le cyclohexane-2,5-dione-1,4-dicarboxylate d'éthyle (schéma 10.90).

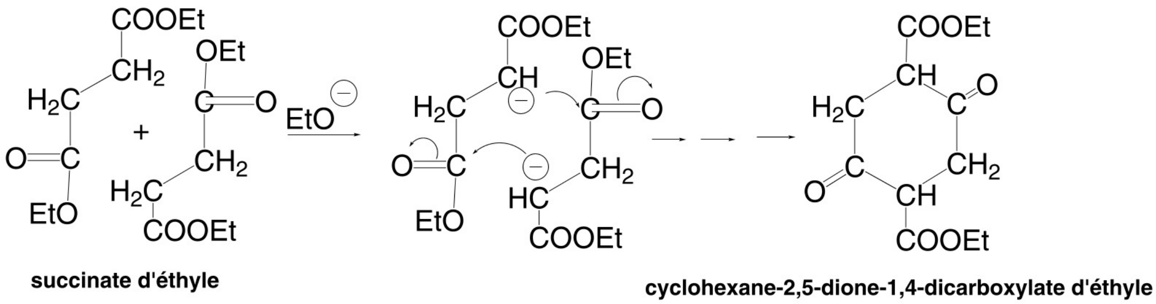


Schéma 10.90

Le même type de réaction appliqué à un mélange d'oxalate d'éthyle et de glutarate d'éthyle permet d'accéder au cyclopentane-2,3-dione-1,4-dicarboxylate d'éthyle (schéma 10.91).

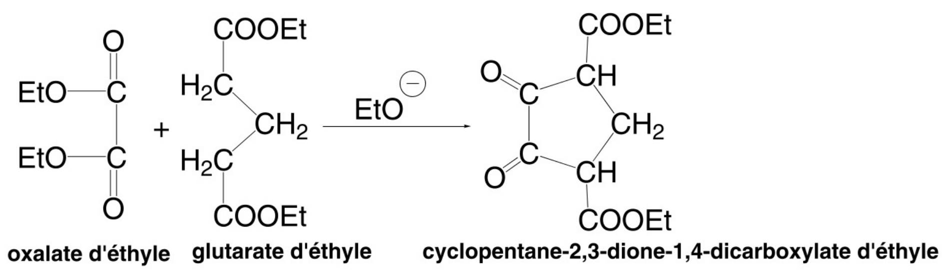


Schéma 10.91

La réaction de *Dieckmann* (1894)(schéma 10.92) est <u>une réaction de *Claisen* intramoléculaire</u> spécifique des molécules possèdant deux fonctions esters dont l'une au moins possède un hydrogène en α, et placées de telle sorte que la formation d'un β-cétoester cyclique soit possible. Les cycles à 5, 6 et 7 chaînons sont assez facilement obtenus. Par contre les grands cycles supérieurs à 7 chaînons sont plus difficilement accessibles : une très haute dilution favorise leurs formations dans la mesure où elle restreint les réactions intermoléculaires.

On peut utiliser dans cette réaction les métaux alcalins (Na, K), leurs hydrures ou leurs amidures. La réaction a lieu le plus souvent dans le benzène à chaud. On peut aussi effectuer dans certains cas la réaction selon le mode opératoire classique (décrit pour la réaction de *Claisen*). Le mécanisme est proche de celui de la réaction de *Claisen*.

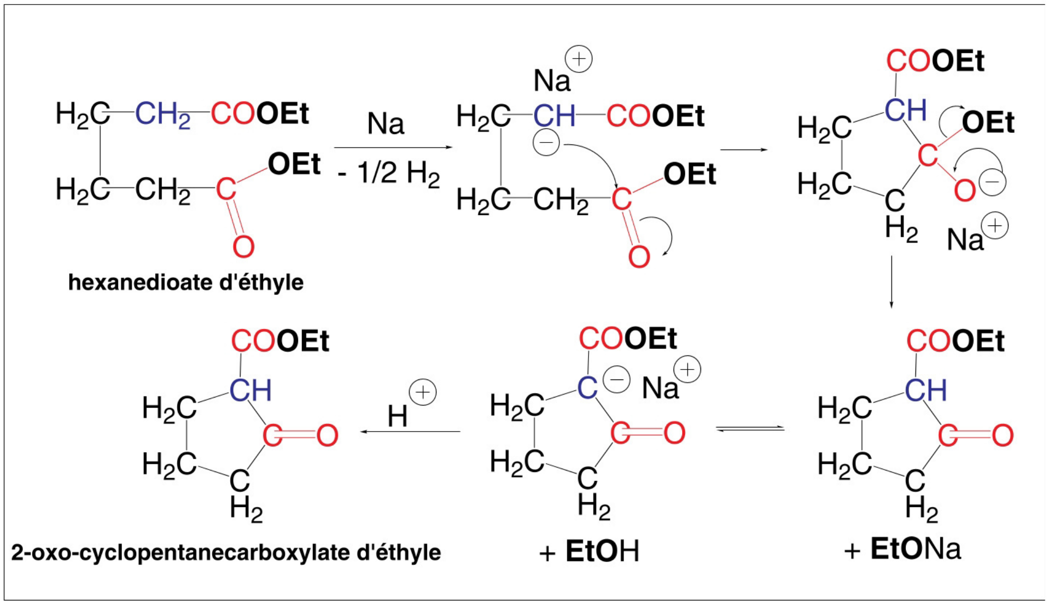


Schéma 10.92

Si un groupe alkyle est présent en position α d'un des deux groupes esters, c'est le carbanion le plus stable qui se forme, c'est-à-dire celui formé par retrait d'un proton du carbone α non substitué (schéma 10.93).

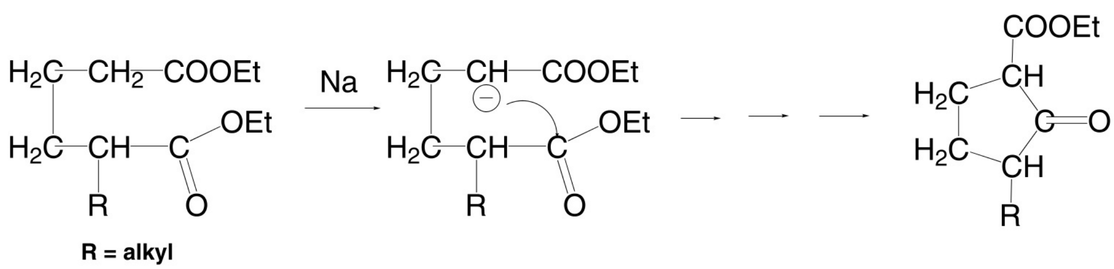


Schéma 10.93

Bien que l'acylation des cétones et nitriles par les esters ne soit pas une réaction de *Claisen* classique, de nombreux chimistes se réfèrent à cette appellation pour la désigner, c'est pourquoi elle est présentée ici (schéma 10.94).

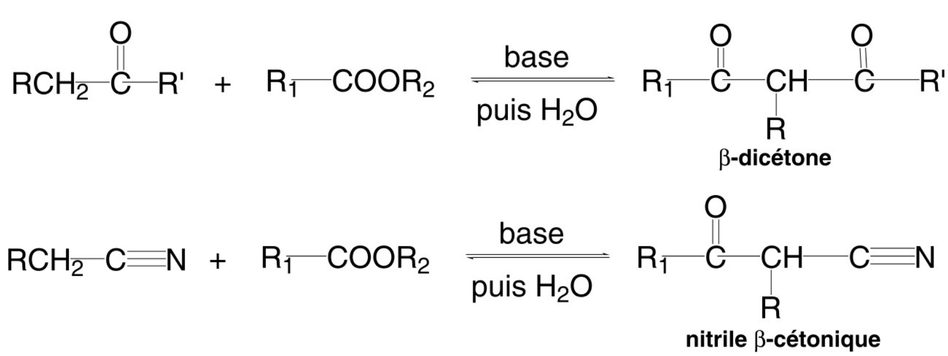


Schéma 10.94

Il s'agit de faire réagir des carbanions issus de cétones ou de nitriles ayant un groupe méthylène en α sur des esters aliphatiques en présence de bases fortes comme l'hydrure ou l'amidure de sodium. Ces carbanions attaquent le groupe carbonyle de l'ester RCOOR', et après élimination du groupe OR', une β-dicétone ou un nitrile β-cétonique est obtenu, selon le cas.

Les cétones dissymétriques aliphatiques forment un carbanion à partir du substituant ayant un maximum d'hydrogènes en α du groupe carbonyle, et d'une manière plus générale, pour toutes les cétones, le carbanion le plus stable. (Remarque : R dans le schéma 10.95 est alkyle.)

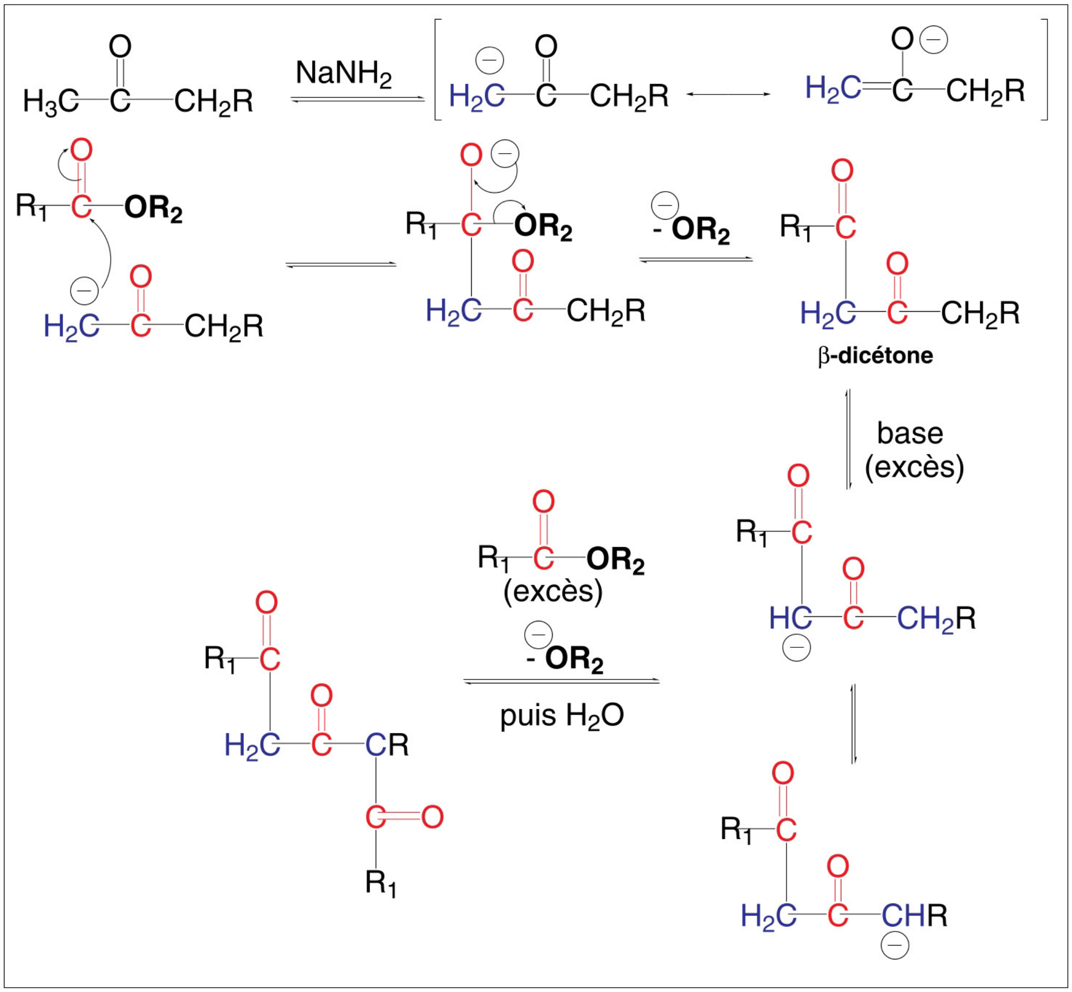


Schéma 10.95

Une seconde réaction de la β-dicétone ou du nitrile β-cétonique est possible si un excès de base et d'ester sont présents, ce qui peut conduire à des tricétones (schéma 10.95) ou nitriles β,δ-dicétoniques, selon le cas.

Si l'ester est un formiate, HCOOR, ou un carbonate, $(RO)_2CO$, on obtient à partir d'une cétone, respectivement, un aldéhyde β-cétonique ou un ester β-cétonique (schéma 10.96).

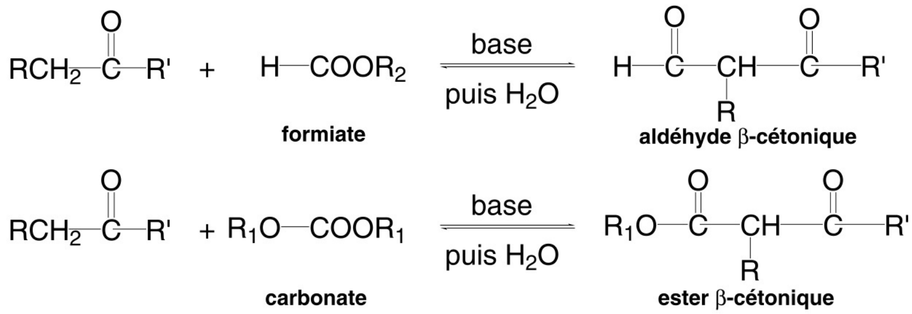


Schéma 10.96

Des réactions secondaires entre deux molécules d'esters (*Claisen*) ou de cétones (cétolisation) sont observées, ainsi que la réaction d'un carbanion issu de l'ester s'il porte un méthylène en α sur la cétone ou le nitrile.

On peut ajouter à ces réactions des esters avec les cétones et nitriles, celles des sels d'acides carboxyliques. En effet, les sels d'acides carboxyliques génèrent des carbanions-sels d'acides, sous l'action de di*iso*propylamidure de lithium, (i-Pr)$_2$NLi, qui réagissent avec les esters aliphatiques pour produire des acides β-cétoniques après acidification. Leurs décarboxylations permettent la formation de cétones (schéma 10.97).

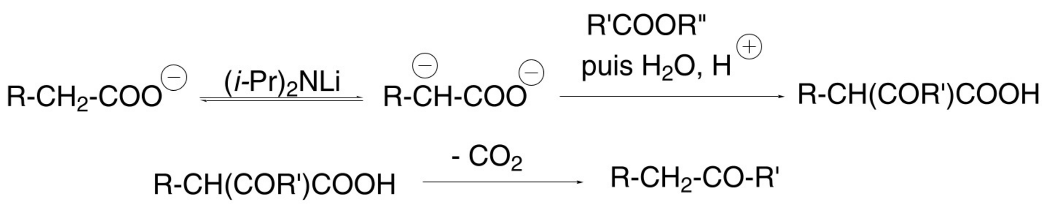


Schéma 10.97

Cette méthode d'acylation des acides est peu utilisée pour les acides de formule générale (R)(R')CH-COOH qui sont acylés par les chlorures d'acides plutôt que par les esters après formation du carbanion.

10.4.3 – Réaction de *Knoevenagel* ou *Doebner-Knoevenagel*

Un carbanion formé à partir d'une molécule de formule générale X-CH$_2$-Y, et parfois X-CH$_3$, pour laquelle les groupes X et Y, différents ou identiques, sont électroattracteurs -*I* comme COOR, CN, COOH, COR, CHO, NO$_2$, SO$_2$R, attaque un aldéhyde ou une cétone dépourvu, le plus souvent, d'hydrogène en α du groupe carbonyle, comme les aldéhydes aromatiques, conduit à un composé hydroxylé qui, dans la plupart des cas, élimine une molécule d'eau avec formation d'une double liaison (schéma 10.98). Il s'agit d'**une addition–élimination** : **une condensation**.

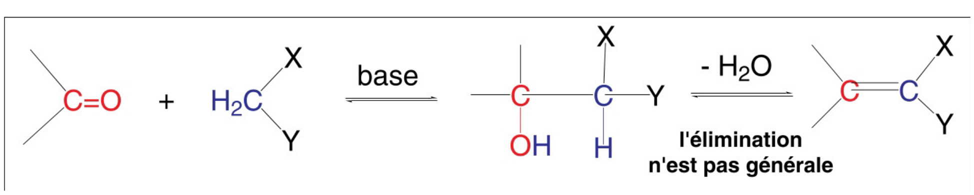


Schéma 10.98

Les bases utilisées sont la pyridine, la quinoléine, la pipéridine, la triéthylamine, mais aussi certaines amines primaires ou secondaires, l'acétamide, des aminoacides, voire des sels métalliques fluorés (CsF, KF ou RbF). La réaction s'effectue dans les alcools (souvent l'éthanol), le benzène, la pyridine, le tétrahydrofurane (THF), ou le dioxane parmi d'autres en fonction de la base.

La réaction de *Knoevenagel* (1896) la plus classique est celle qui fait intervenir le malonate d'éthyle avec le benzaldéhyde en présence de pyridine. Il en résulte le benzylidènemalonate d'éthyle (schéma 10.99).

Avec les aldéhydes aliphatiques, la réaction est plutôt effectuée en présence de pipéridine comme base.

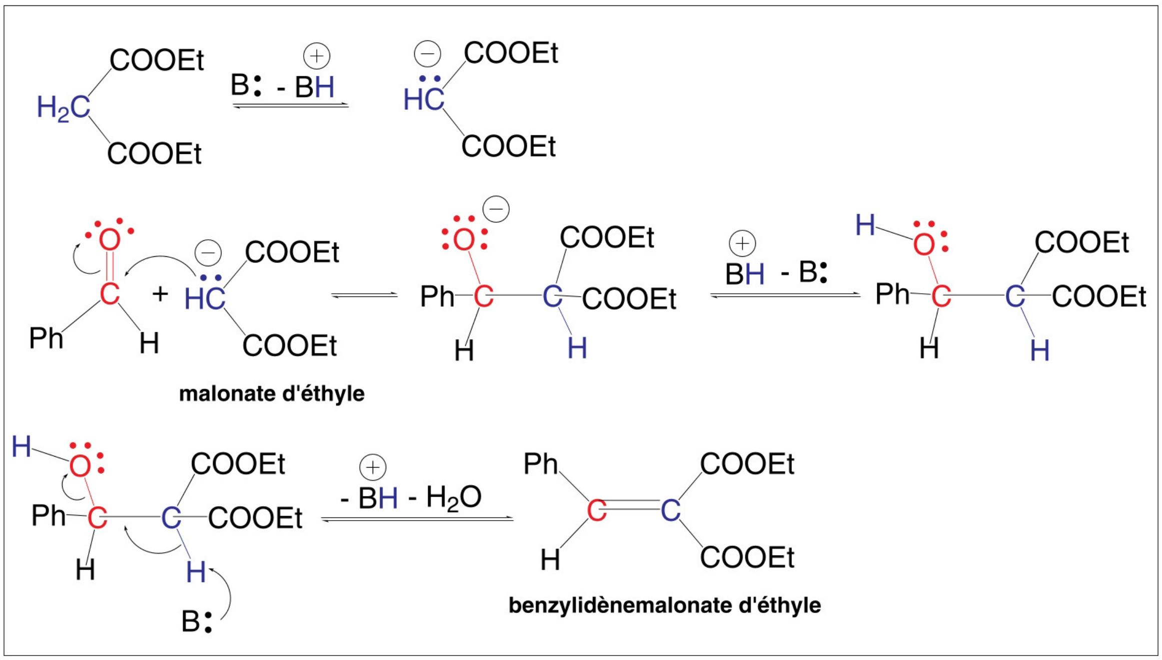


Schéma 10.99

L'hydrolyse des fonctions esters du benzylidènemalonate d'éthyle conduit à un diacide éthylènique instable dont une fonction se décarboxyle pour donner finalement un acide α,β-insaturé, l'acide *trans*-cinnamique (schéma 10.100).

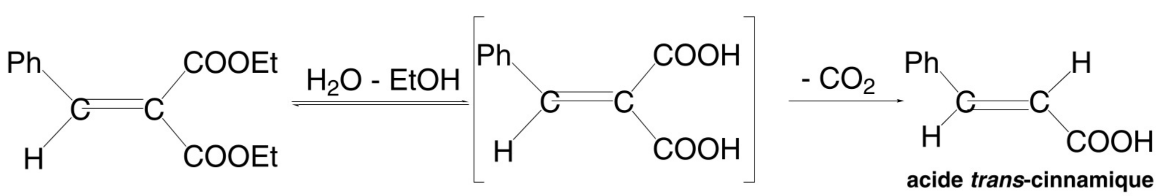


Schéma 10.100

Le même résultat est obtenu en effectuant la réaction de condensation avec l'acide malonique, $CH_2(COOH)_2$. Il s'agit dans ce cas de **la réaction de *Doebner*** (1900).

Sauf cas exceptionnels, seuls, les aldéhydes réagissent avec le malonate d'éthyle dans les conditions classiques. Pour effectuer cette réaction avec les cétones, on utilise en plus de la pyridine, le tétrachlorure de titane comme catalyseur, dans le THF ou le dioxane.

D'autres exemples de condensation de *Knoevenagel* sont donnés dans le schéma 10.101.

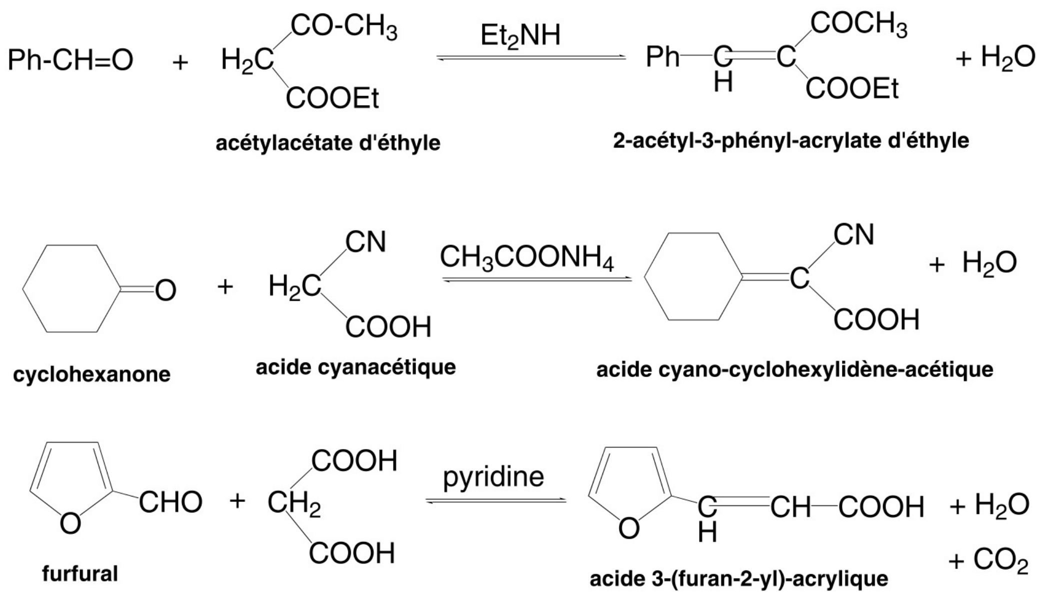


Schéma 10.101

La réaction a été étendue à de nombreuses molécules ne possèdant qu'un seul groupe électroattracteur **Y** de formules générales CH_3-**Y**, comme dans les exemples suivants, schéma 10.102 :

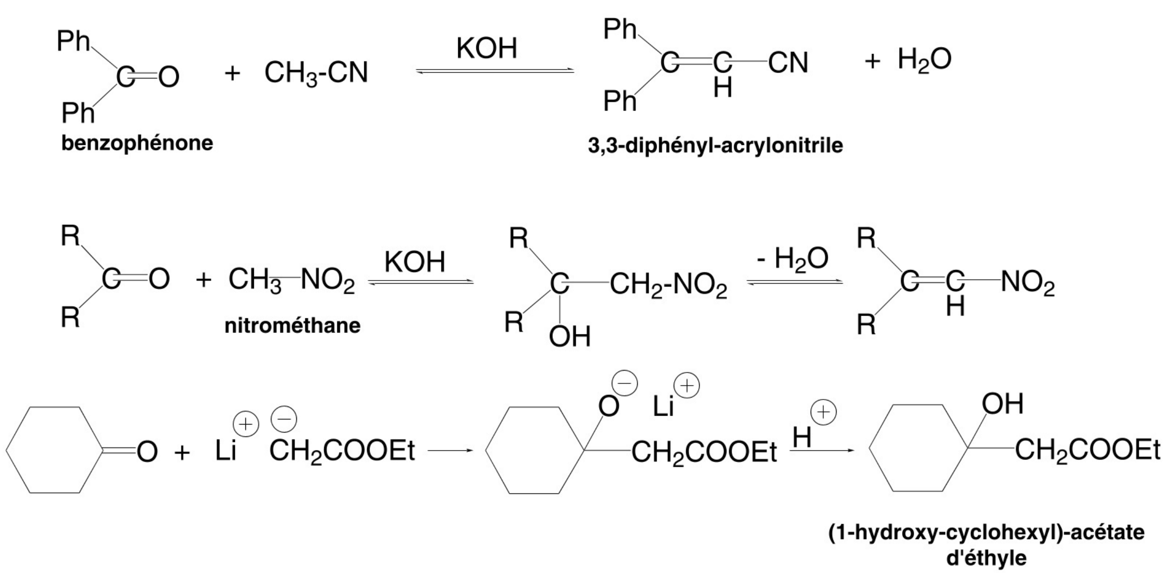


Schéma 10.102

Certaines molécules de formules générales, RCH_2**Y** et (R)(R')CH**Y**, capables de former un carbanion sont aussi susceptibles de réagir avec les cétones et aldéhydes pour fournir un composé hydroxylé.

10.4.4 – Carbanion acétylure

Les hydrogènes portés par l'acétylène et ces dérivés monosubstitués, de formule générale, RC≡CH, dont les alcynes terminaux, sont acides et peuvent être convertis en acétylures dans l'ammoniac liquide par l'action de bases fortes comme les amidures alcalins. Ce sont de puissants nucléophiles, supérieurs à l'ion cyanure $^{-}$CN. Ils s'additionnent sur les aldéhydes et cétones en produisant des dérivés d'alcool propargylique, composés très utiles en synthèse en raison de leur facile réduction en dérivés d'alcool allylique, par hydrogénation en présence du catalyseur de *Lindlar* (palladium sur carbonate de calcium empoisonné au plomb) (schéma 10.103).

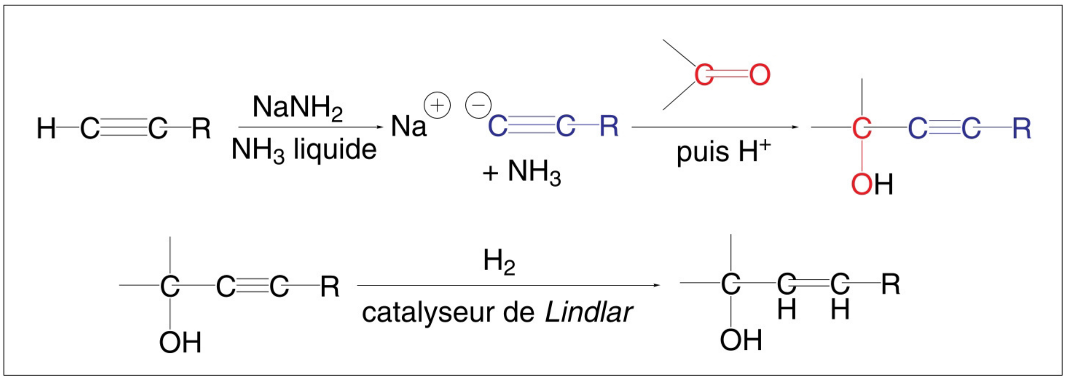


Schéma 10.103

10.4.5 – Réaction de *Perkin*

La réaction d'un aldéhyde aromatique avec un anhydride d'acide en présence **du sel de cet acide** servant de base à la réaction est appelée **réaction de *Perkin*** (1868). Elle permet la synthèse de dérivés de l'acide 3-phénylpropènoïque ou **acide *trans*-cinnamique**. L'anhydride d'acide sert de solvant. La réaction s'effectue à l'ébullition de l'anhydride. Le premier composé formé est un **anhydride mixte** qui, par addition d'eau, est hydrolysé en fournissant l'acide *trans*-cinnamique ou ses dérivés et l'acide dont dérive l'anhydride d'acide.

Un exemple est donné pour la réaction entre le benzaldéhyde et l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium (schéma 10.104).

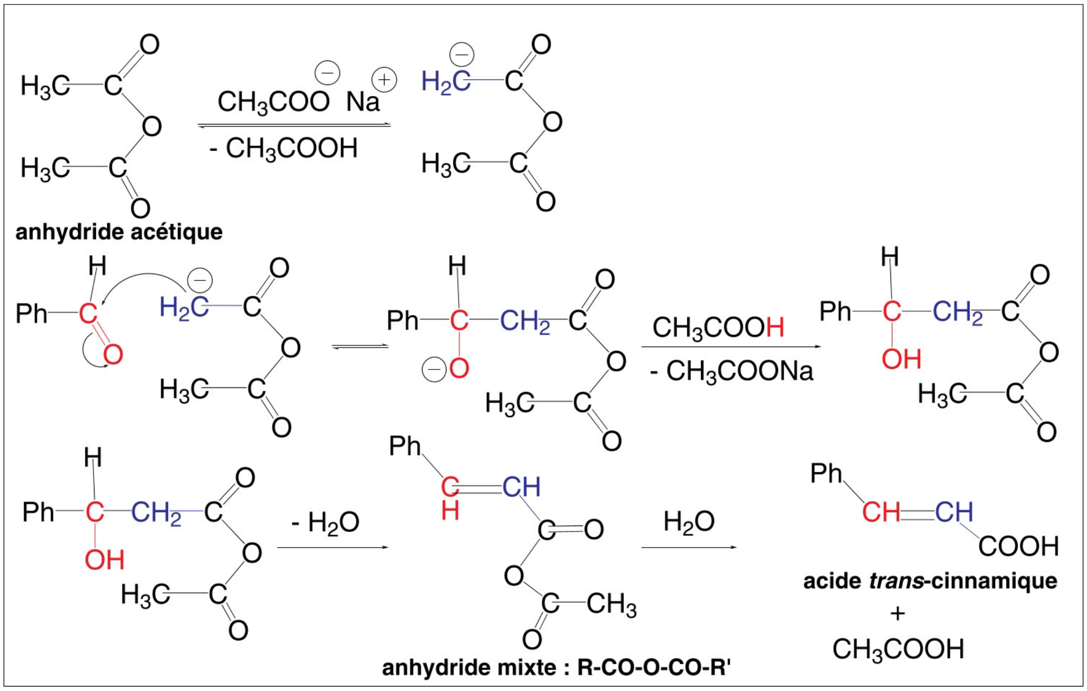


Schéma 10.104

La réactivité de l'anhydride est fonction de l'acidité des hydrogènes du groupe CH_2 en α. La plupart des aldéhydes aromatiques y compris hétérocycliques donnent lieu à cette réaction. La présence d'un substituant électroattracteur sur l'aldéhyde la favorise.

Les réactions de *Perkin* ont lieu aussi avec les aldéhydes vinylogues d'aldéhydes aromatiques, Ar-CH=CH-CHO.

10.4.6 – Condensation de *Darzens* (ester glycidique)

En présence d'une base comme un alcoolate ou un amidure alcalin, les esters α-halogénés se condensent avec aldéhydes et cétones en formant des esters glycidiques (ou α,β-époxyesters) dérivés de l'oxirane (schéma 10.105). **La réaction de *Darzens*** (1904) débute comme une réaction de *Knoevenagel*. Le carbanion formé effectue ensuite une réaction de substitution intramoléculaire S_N2 qui conduit à une cyclisation en oxirane.

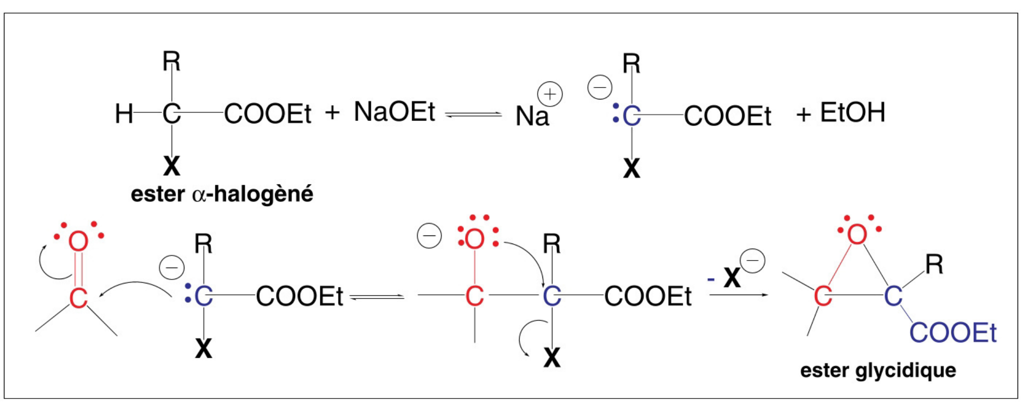


Schéma 10.105

Dans cette réaction, les esters α-halogénés peuvent être remplacés par des cétones, nitriles, sulfoxydes, cétimines, ou amides secondaires, tous α-halogénés.

Les aldéhydes aromatiques et les cétones réagissent bien tandis que les aldéhydes aliphatiques donnent de mauvais rendements. Pour les augmenter, il est possible de former d'abord le carbanion intermédiaire par l'action du bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (THF, –78 °C) puis d'y ajouter l'aldéhyde ou la cétone.

La réaction parasite souvent rencontrée est l'aldolisation des aldéhydes ou cétones.

L'hydrolyse alcaline des esters glycidiques conduit au sel de l'acide correspondant. S'il est chauffé en milieu acide, il se forme un aldéhyde (ou une cétone) suite à une décarboxylation et à une ouverture du cycle (schéma 10.106).

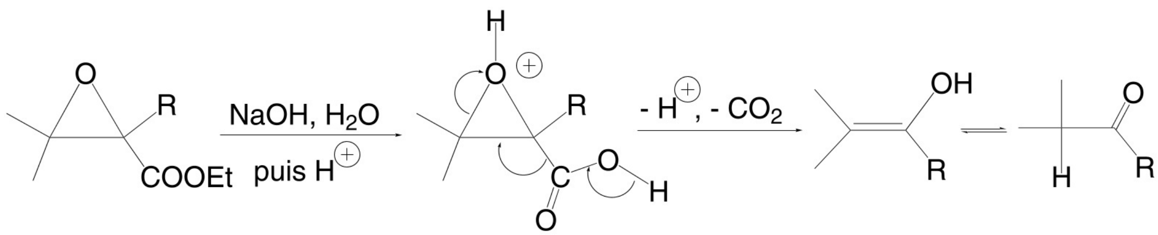


Schéma 10.106

Les glycidates de *t*-butyle n'ont pas besoin de saponification. Par chauffage, ils éliminent une molécule d'isobutène en donnant l'acide qui se décarboxyle en cétone ou aldéhyde (schéma 10.107).

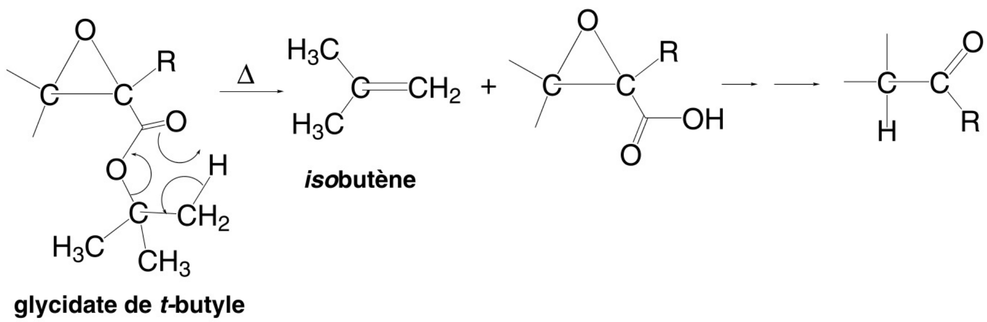


Schéma 10.107

10.5 Réactions faisant intervenir le transfert d'un ion hydrure du groupe aldéhyde

10.5.1 – Réaction de *Cannizzaro*

Cette réaction n'est possible qu'avec **des aldéhydes ne possédant pas en position α un hydrogène susceptible d'être extrait par une base**, non énolisables car cette réaction nécessite l'action d'une base forte comme l'hydroxyde de sodium. Les aldéhydes aromatiques ArCHO, le méthanal, HCHO, et ceux de formule générale (R_1,R_2,R_3)C-CHO se prêtent à cette réaction de transfert d'un ion hydrure de leur groupe CHO vers une molécule identique (**réaction de *Cannizzaro*** (1853)). **Le résultat est**

la formation de l'acide correspondant à l'oxydation de l'aldéhyde et de l'alcool qui serait formé par réduction de cet aldéhyde. L'ensemble de la réaction correspond à **une dismutation (ou disproportionation).**

Si deux aldéhydes différents sont mis en réaction, il s'agit alors d'**une réaction de *Cannizzaro* croisée**. Un acide et un alcool sont encore obtenus, ils dérivent chacun de l'un des deux aldéhydes (voir ci-après).

A titre exceptionnel, quelques aldéhydes aliphatiques énolisables comme le 2-méthylpropionaldéhyde, $(CH_3)_2CH\text{-}CHO$, donnent lieu à une réaction de *Cannizzaro* à température élevée (200 °C), en présence d'hydroxyde de sodium.

L'aldéhyde soumis à l'action de NaOH additionne HO^- pour former un anion (schéma 10.108). Le retrait d'un proton du groupe OH par NaOH peut aussi libérer un dianion.

L'anion **(A)** ou le dianion **(B)** ainsi obtenu transfère un ion hydrure à une nouvelle molécule d'aldéhyde: ce retrait de H^- est largement facilité par le caractère fortement électrodonneur de O^- dans l'anion, et doublé dans le dianion. L'aldéhyde de départ est alors oxydé en acide. Il transfère un proton à l'aldéhyde qui a déjà additionné un ion hydrure, devenu un alcoolate, pour fournir un alcool. Dans le cas du dianion **(B),** le transfert du proton dans la seconde partie du mécanisme se fait à partir d'une molécule du solvant protique.

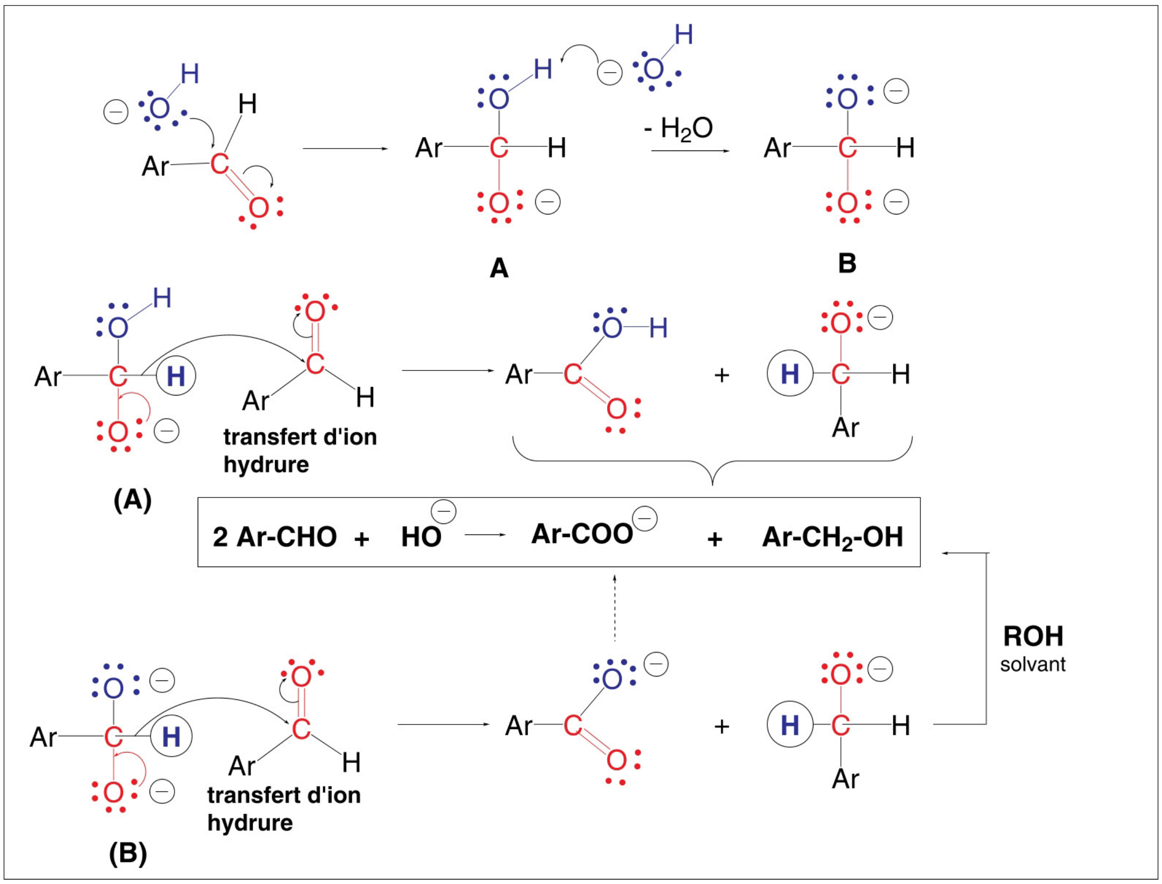


Schéma 10.108

Très souvent, la réaction est effectuée entre le formaldéhyde (ou méthanal) et un autre aldéhyde *(Cannizzaro croisé)* ce qui permet la réduction de ce dernier en alcool avec un bon rendement. Le méthanal est alors oxydé en acide formique (ou méthanoïque).

Les aldéhydes α-cétoniques donnent lieu à une **réaction de *Cannizzaro* intramoléculaire** (schéma 10.109).

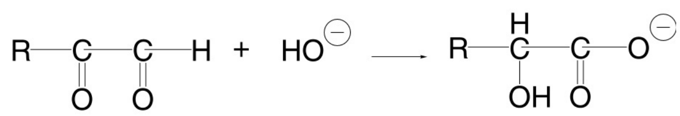


Schéma 10.109

10.5.2 – Réaction de *Tischenko*

Si **deux molécules d'aldéhydes non énolisables** conduisent à un alcool et à un sel d'acide en présence de soude selon la réaction de *Cannizzaro*, par contre, les aldéhydes aliphatiques, et aromatiques RCHO chauffés en présence de trialkoxyde d'aluminium $Al(OEt)_3$ conduisent à des esters $RCOOCH_2R$ correspondant aux résultats qui auraient été obtenus par réactions entre les alcools, RCH_2OH, et les acides, RCOOH, dérivés respectivement de réduction et d'oxydation des aldéhydes traités. C'est ***la réaction de Tischenko*** (1906) (schéma 10.110).

Comme dans la réaction de *Cannizzaro*, il y a transfert d'un ion hydrure au cours du mécanisme.

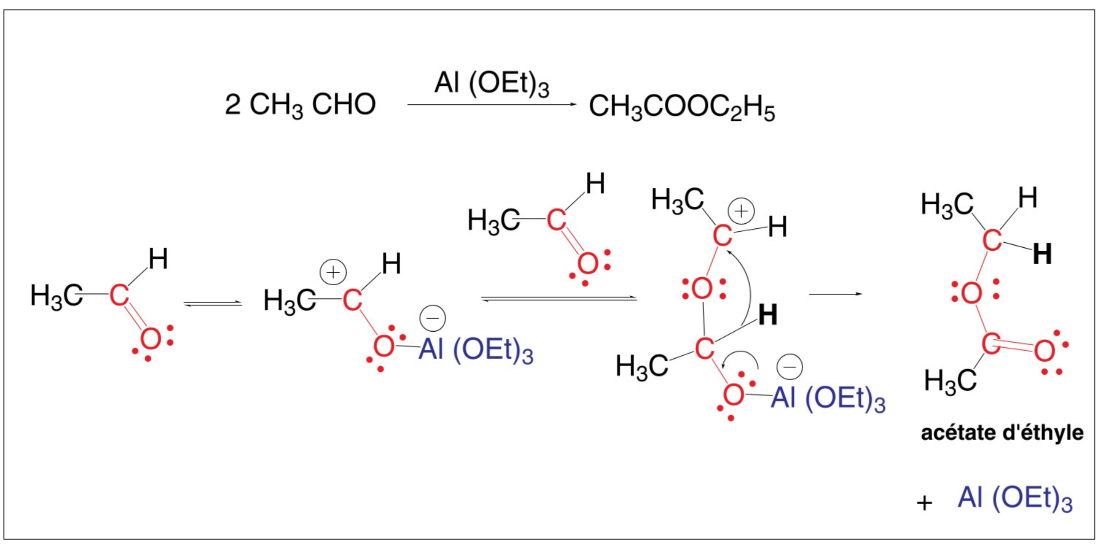


Schéma 10.110

Dans le cas d'aldéhydes aromatiques, l'alcoolate de sodium peut être utilisé à la place du triéthoxyde d'aluminium (schéma 10.111). Le mécanisme est malconnu.



Schéma 10.111

Dans ces conditions, les aldéhydes énolisables conduisent à des aldols.

Des réactions de *Tischenko* croisées sont possibles à partir de deux aldéhydes différents : deux esters sont obtenus dont les proportions sont variables en fonction de la différence de réactivité des aldéhydes. Si RCHO est le plus réactif, l'ester $RCOOCH_2R'$ est prépondérant (schéma 10.112).

$$\mathrm{RCHO} + \mathrm{R'CHO} \xrightarrow{\mathrm{Al(OEt)_3}} \mathrm{RCOOCH_2R'} + \mathrm{R'COOCH_2R}$$

Schéma 10.112

10.5.3 – Réaction de *Tollens*

Une réaction particulière fait intervenir le formaldéhyde sur les cétones et aldéhydes énolisables en présence d'**hydroxyde de calcium** comme base. C'est la **réaction de *Tollens*** (1891). Le formaldéhyde et le composé carbonylé donnent lieu à une aldolisation croisée ce qui conduit à une cétone ou un aldéhyde β-hydroxylé. Ce composé que l'on peut isoler réagit de nouveau si un excès de formaldéhyde est présent, selon une réaction de *Cannizzaro* croisée avec formation d'acide formique et d'un 1,3-diol (schéma 10.113).

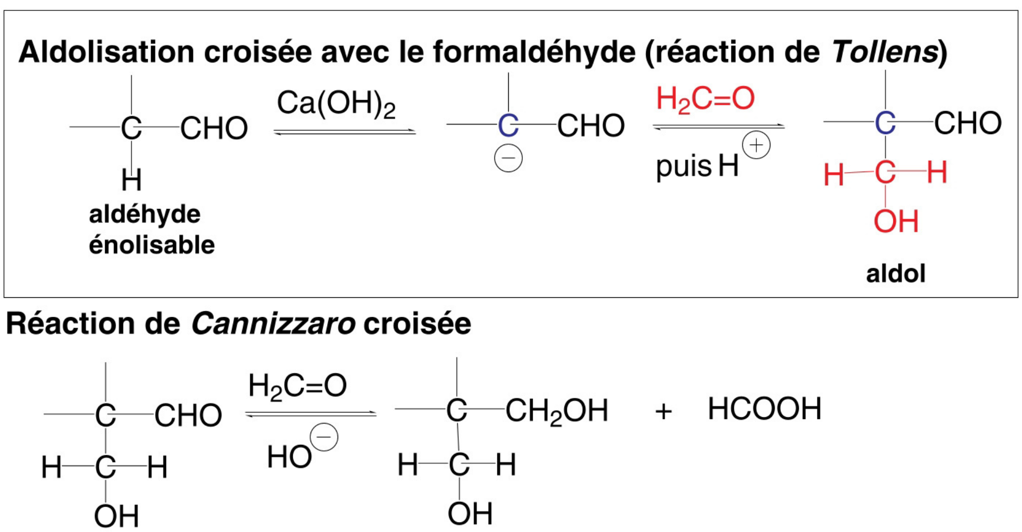


Schéma 10.113

La réaction d'un aldéhyde ou d'une cétone portant un groupe $C_\alpha H_2$ ou $C_\alpha H_3$ (2 ou 3 hydrogènes acides) en présence d'un large excès de formaldéhyde conduit à des polyols (schéma 10.114).

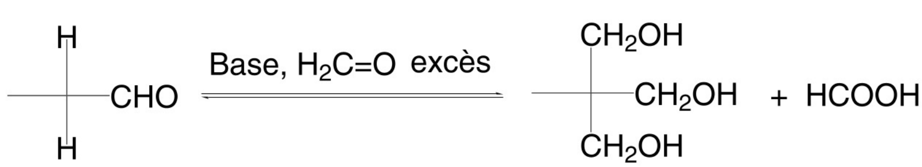


Schéma 10.114

Cette réaction a lieu aussi avec d'autres molécules ayant un groupe électroattracteur comme NO_2, sans la réaction de *Cannizzaro* dans ce cas, évidemment (schéma 10.115).

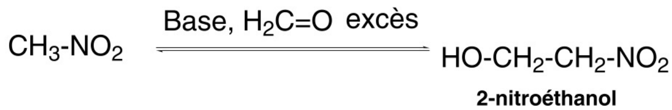


Schéma 10.115

10.6 Condensation benzoïnique

Les aldéhydes aromatiques et les glyoxals, RCOCHO, se condensent de telle sorte qu'une molécule d'aldéhyde appelée « **donneur** » s'additionne à un groupe carbonyle d'une seconde molécule d'aldéhyde (appelée « **accepteur** ») en présence **d'ion cyanure** comme catalyseur. Les aldéhydes aromatiques fournissent ainsi des α-hydroxy cétones appelées **benzoïnes** (schéma 10.116). Certains aldéhydes aromatiques ne peuvent être que donneurs, comme le *p-N,N*-diméthylaminobenzaldéhyde, en raison de la présence du groupe diméthylamino à fort caractère électrodonneur $+M$. Il se condense avec le benzaldéhyde (à caractère plus accepteur que donneur).

L'ion CN^- est un bon réactif nucléophile qui s'additionne facilement sur le groupe carbonyle aldéhydique du « donneur » comme dans la formation des cyanhydrines : un sel de cyanhydrine en résulte. L'hydrogène porté par le carbone central de ce sel se déplace vers l'oxygène ce qui conduit à un carbanion (stabilisé par résonance). Celui-ci attaque le groupe carbonyle d'une seconde molécule d'aldéhyde. L'oxygène de l'ion alcoolate qui est ainsi formé est proche de l'hydrogène à caractère acide porté par le groupe hydroxy. Cette acidité est liée à la présence du groupe CN à fort effet électroattracteur *-I*. L'échange intramoléculaire d'un proton conduit à un nouvel ion alcoolate. L'ion CN^- est alors régénéré et la benzoïne obtenue.

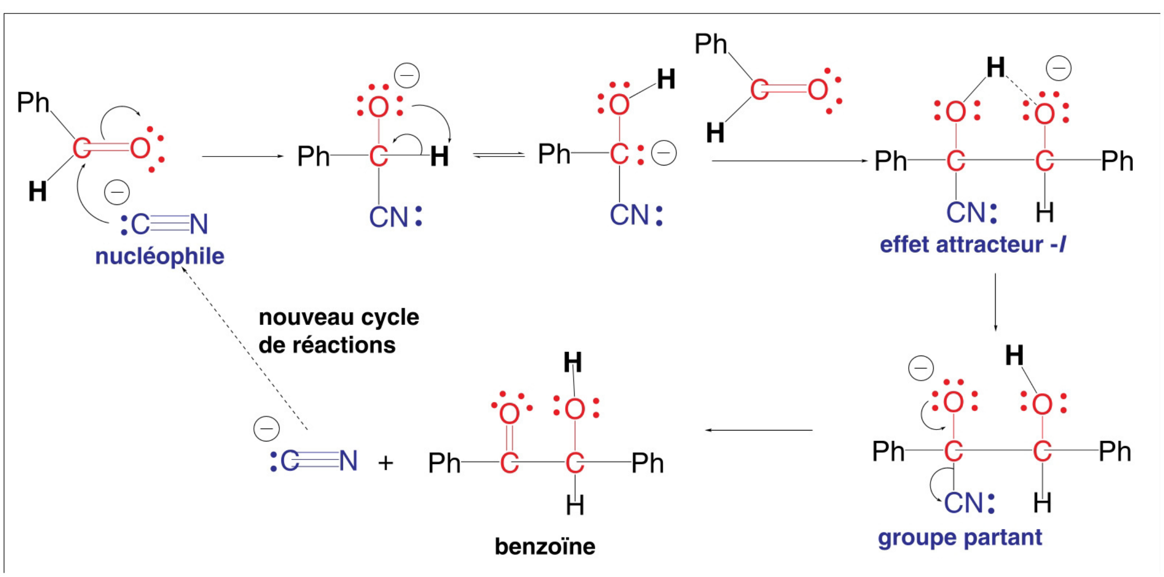


Schéma 10.116

Il est intéressant de remarquer l'activité particulière du groupe CN qui est ce qu'on appelle un « **puits à électrons** ». En effet, dans la **première partie** du mécanisme, il est riche en électrons sous la forme d'un ion cyanure et est **nucléophile**. Dans la **seconde**

partie de ce mécanisme, son caractère électroattracteur *-I* comme groupe nitrile rend l'hydrogène en α suffisamment acide pour qu'il se déplace vers la charge négative de l'oxygène. Dans la dernière partie du mécanisme, il agit de nouveau par **son fort effet électroattracteur** et devient alors un groupe partant.

Un **sel de thiazolium** naturel présent dans la vitamine B_1 (figure 10.10) a des propriétés chimiques équivalentes au groupe CN et intervient dans divers processus biologiques sur des aldéhydes (surtout des aldoses) en formant des acyloïnes RCOCH(OH)-R, équivalents aliphatiques des benzoïnes, ArCOCH(OH)Ar.

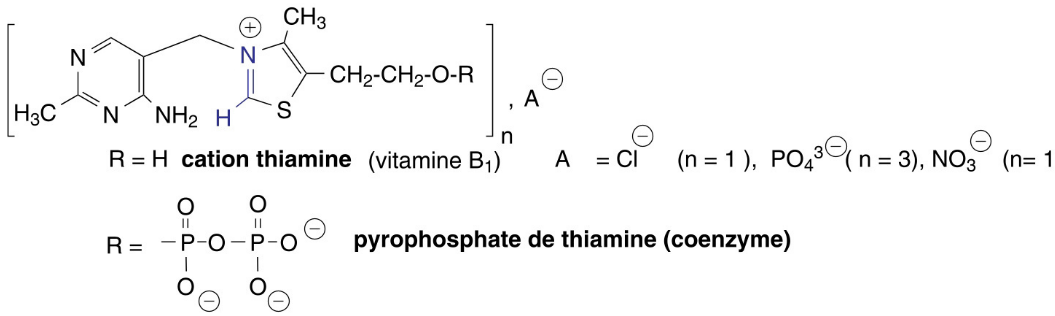


Figure 10.10

10.7 Réaction de *Wittig*

La **réaction de *Wittig*** (1949) est très importante, car elle permet la préparation d'oléfines (schéma 10.118) à partir d'un choix important d'aldéhydes ou de cétones qui peuvent être aliphatiques, aromatiques, alicycliques, insaturés par des doubles ou triples liaisons (conjuguées ou non avec le groupe carbonyle), être fonctionnalisés par OH, OR, NR_2, des groupes acétals, ou esters, et avoir des groupes nitroaryles, et / ou halogénoaryles. Les aldéhydes sont beaucoup plus réactifs que les cétones.

Elle présente de nombreuses variantes.

L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité de formation, dans des conditions relativement douces, d'oléfines avec une double liaison en position bien définie (schéma 10.118). C'est pourquoi elle est largement utilisée pour la synthèse de nombreux composés biologiques complexes.

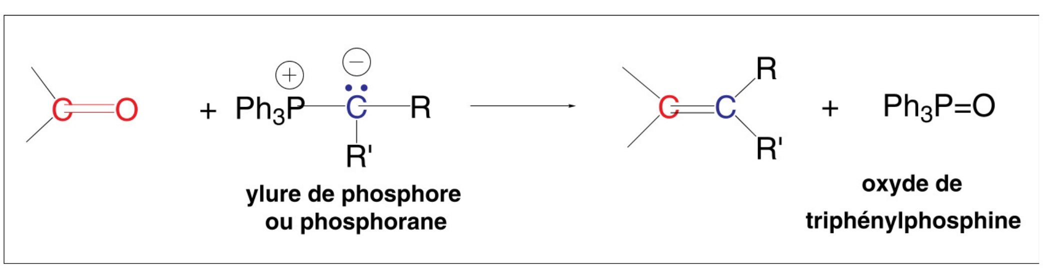


Schéma 10.118

Elle nécessite la présence **d'ylures de phosphore,** ou **phosphoranes,** qui sont préparés à partir de sels de phosphonium, lesquels résultent, eux-mêmes, de l'action d'un halogénure de formule générale >CH-X sur une phosphine. L'ion phosphonium a un

caractère très électroattracteur qui rend l'hydrogène de $C_\alpha H$ très acide (schéma 10.119). Il est extrait par des bases comme le butyllithium, le phényllithium, les alcoolates (surtout *t*-BuOK), les hydrures et amidures alcalins. Les solvants sont le plus souvent le diéthyléther, le tétrahydrofurane (THF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou l'éthanol (avec EtONa).

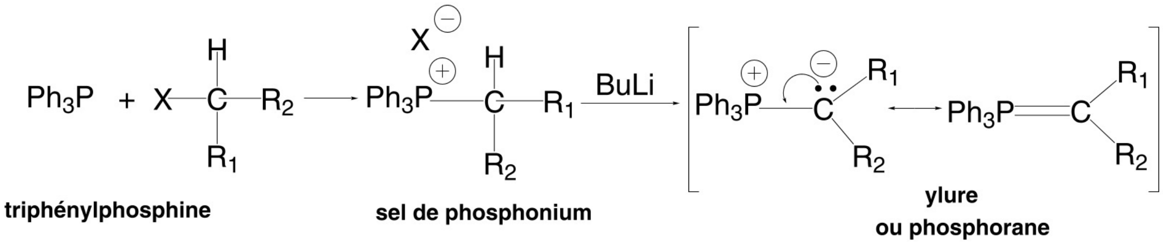


Schéma 10.119

Le mécanisme de la réaction de *Wittig* débute par l'attaque de l'ylure sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone, ce qui conduit à un système hétérocyclique, un **oxaphosphétane** instable, résultat du mécanisme de cycloaddition [2 + 2] concerté, composé qui se décompose ensuite en oléfine et oxyde de triphénylphosphine (schéma 10.120).

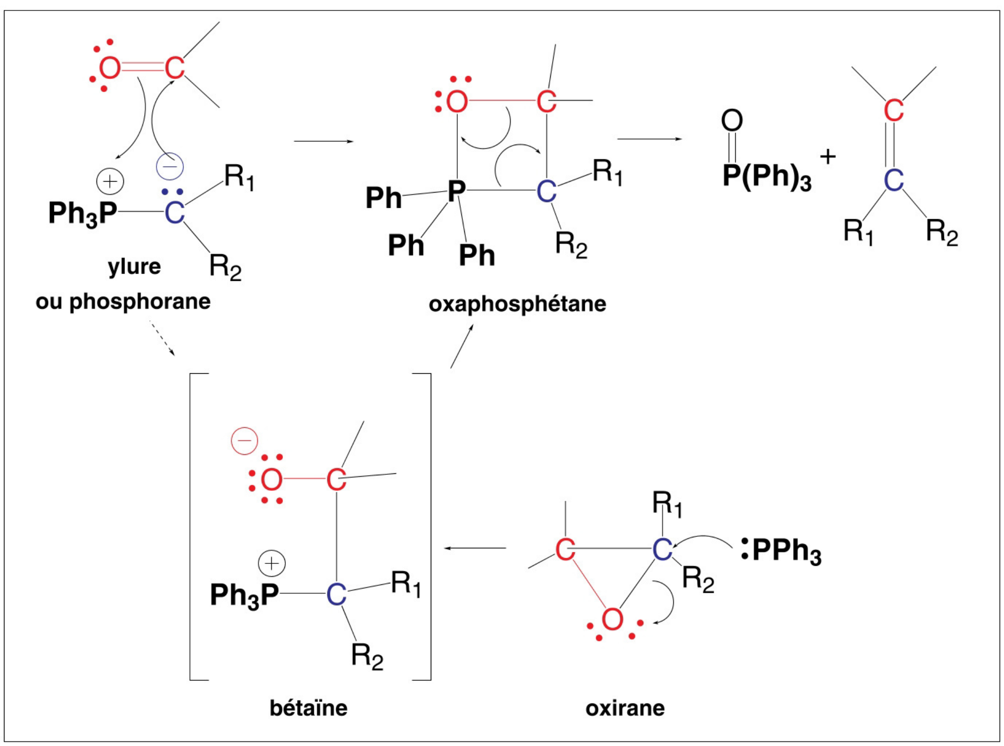


Schéma 10.120

La formation d'une **bétaïne** intermédiaire a longtemps été proposée comme une étape du mécanisme, cela était appuyé par le fait que les bétaïnes produites par l'action de triphénylphosphine sur un oxirane selon une substitution nucléophile produisent des oléfines. Il existe en fait peu de preuves que les bétaïnes soient de vrais intermédiaires

dans la réaction de *Wittig*, sauf exceptions. Par contre, les oxaphosphétanes ont pu être isolés à de nombreuses reprises ce qui permet d'assurer leur formation dans ce mécanisme.

En simplifiant un peu, les ylures peuvent être classés en composés stables et instables. La stabilité des ylures est souvent assurée par la présence d'un groupe exercant un effet mésomère électroattracteur -*M* ce qui assure une délocalisation de la charge négative. Dans ce cas, le caractère nucléophile du carbone de l'ylure est assez faible, et ses réactions deviennent plus difficiles avec les aldéhydes et cétones. Ces ylures peuvent même ne pas réagir si la charge négative est très délocalisée : c'est le cas pour des ylures dont les deux substituants du carbone sont des groupes à effet -*M* ou des groupes aryles. Par ailleurs, ces ylures sont stables envers l'eau.

Les oléfines qui sont produites par ces **ylures stables** sont, à quelques exceptions près, toujours de **configuration *E*** (schéma 10.121).

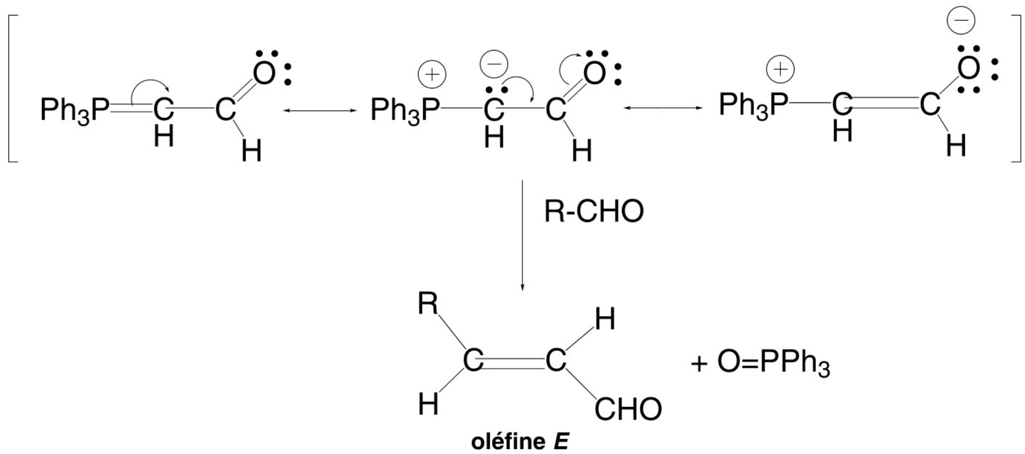


Schéma 10.121

Dans le cas particulier de Ph_3P=CH-COOEt, la réaction peut conduire à des oléfines *E* et *Z*. L'orientation est fonction du solvant utilisé et des sels qui y sont dissous.

Les **ylures dits instables** ou peu stables comme ceux qui ont pour substituants du carbone un hydrogène et un groupe alkyle, ou deux atomes d'halogène, c'est-à-dire qui ont un carbanion très nucléophile, sont très réactifs avec la plupart des aldéhydes et cétones, et réagissent à la fois, avec l'eau et l'oxygène. À titre d'exemples, le tableau 10.1 rassemble quelques ylures avec l'indication de leurs stabilités relatives et la facilité de leurs réactions avec les aldéhydes et cétones.

Ylure	stabilité	substrat	facilité de la réaction
$Ph_3P{=}C(H)(CH_3)$	faible	RCHO RCOR'	+++ +++
$Ph_3P{=}C(Cl)(Cl)$	faible	RCHO RCOR'	+++ +++
$Ph_3P{=}C(H)(COCH_3)$	forte	RCHO RCOR'	++ —
$Ph_3P{=}C(CN)(COCH_3)$	très forte	RCHO RCOR'	— —
$Ph_3P{=}C(Ph)(Ph)$	très forte	RCHO RCOR'	— —

Tableau 10.1

Les oléfines produites sont le plus souvent **un mélange de configurations *E* et *Z* avec une nette prédominance de la configuration *Z***. Dans ce cas encore, le milieu réactionnel est très important pour le rapport *E* / Z. Les solvants aprotiques polaires (par exemple le DMSO) favorisent la formation d'oléfines *Z*, au même titre que la présence de base de *Lewis* (amines tertiaires).

Tous les phosphoranes ne sont pas dérivés de la triphénylphosphine. Certains sont des trialkoxyphosphoranes. Le classement de la réactivité de quatre phosphoranes est donné ci-après (figure 10.11) :

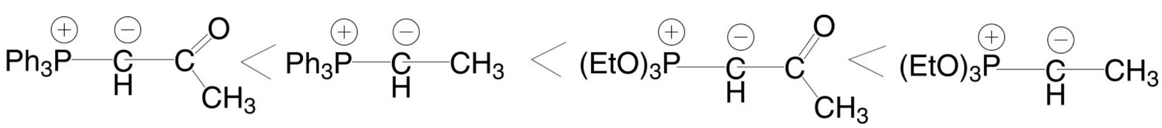


Figure 10.11

Les phosphoranes sont parfois remplacés par des phosphonates, $(RO)_2P(O)$-$CH(R_1)(R_2)$, qui, en présence d'une base comme un hydrure alcalin forment des carbanions très réactifs (***réaction de Wittig-Horner***). Avec des substituants identiques, ces derniers sont plus réactifs que les triphénylphosphoranes correspondants en raison d'une augmentation du caractère nucléophile lié à la présence de groupes électrodonneurs $+M$. Ce type de composé permet en particulier de préparer des oléfines acylées ou des composés cétoniques cycliques (schéma 10.122).

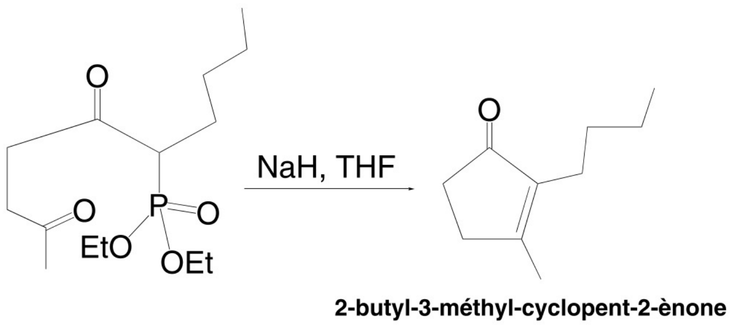


Schéma 10.122

Les phosphonates sont facilement préparés par réaction entre la triéthoxyphosphine et un halogénure, RCH_2X ou (R)(R')CHX, par la **réaction d'*Arbuzov*** (1906) (schéma 10.123).

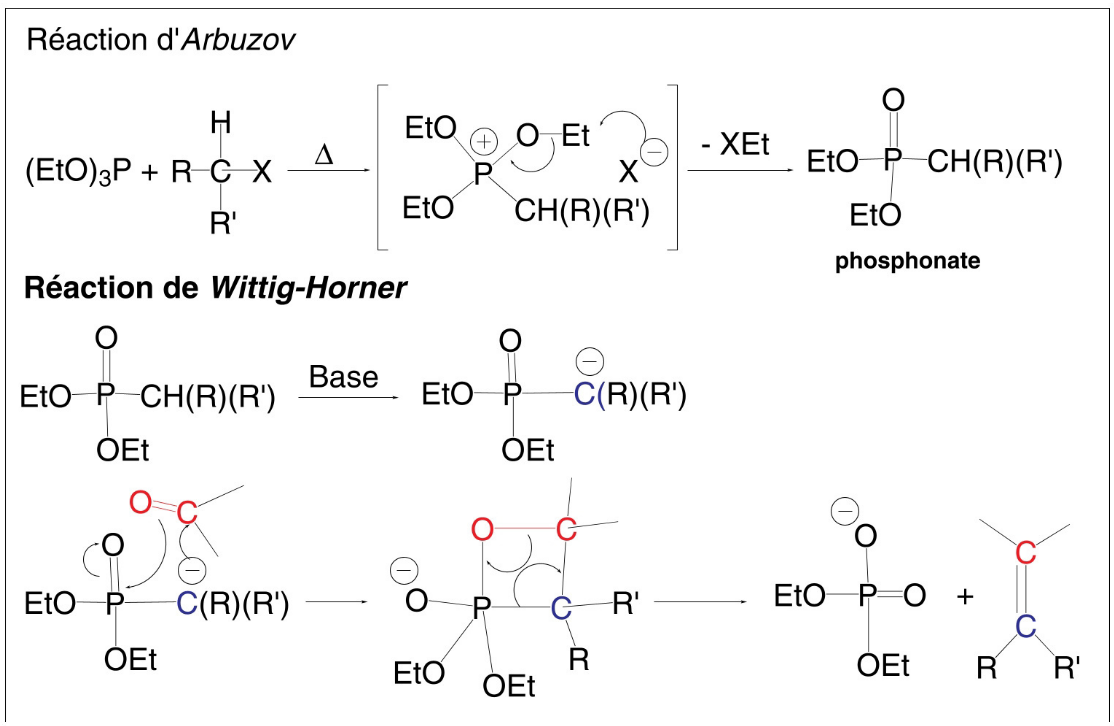
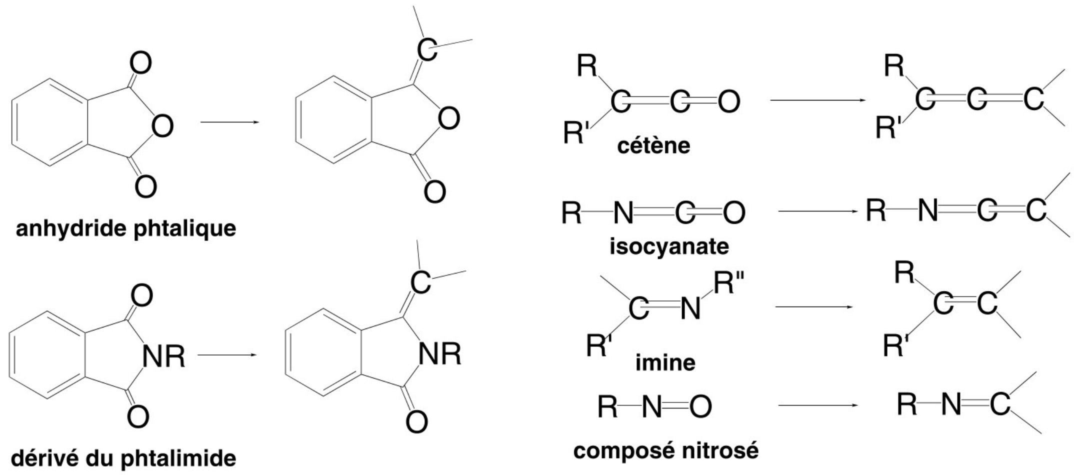


Schéma 10.123

Outre les aldéhydes et cétones, la réaction de *Wittig* peut s'appliquer à des composés aussi divers que, l'anhydride phtalique et le phtalimide, les cétènes, (R)(R')C=C=O, les isocyanates, RN=C=O, les imines, (R)(R')C=NR'', les composés nitrosés, RN=O, l'anhydride carbonique, les formamides, HCON(R)(R'), les thiocétones. Le schéma 10.124 regroupe quelques substrats de la réaction de *Wittig* et les produits correspondants formés.



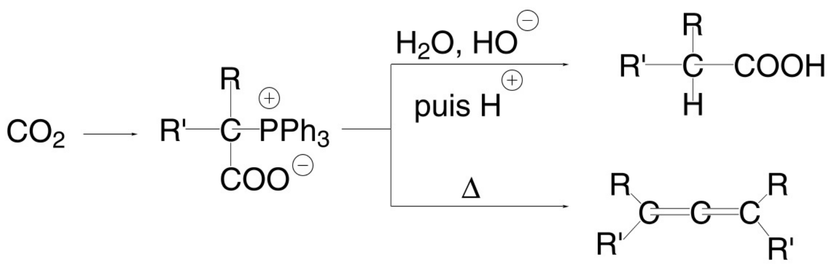


Schéma 10.124

10.8 Réactions des organomagnésiens

10.8.1 – Sur les cétones et aldéhydes

Les composés organomagnésiens RMgX (découverts par ***Grignard*** en 1900), sont préparés par action d'un halogènure RX sur le magnésium dans un solvant comme le diéthyléther Et-O-Et ou le tétrahydrofurane (THF) (schéma 10.125) (voir aussi § 13.15). On obtient alors une solution.

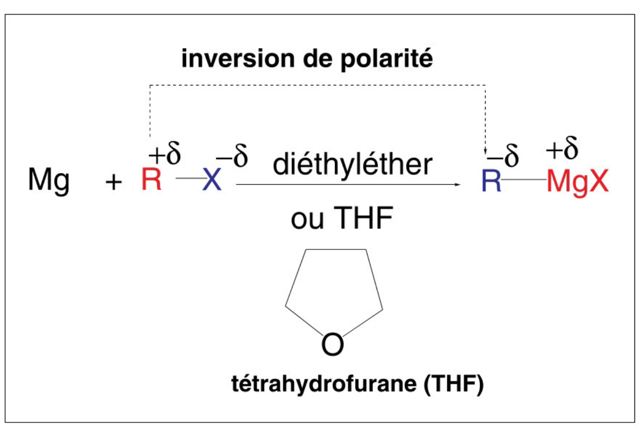


Schéma 10.125

On appelle **réactifs de *Normant*** (1954), $(R_1)(R_2)C{=}C(R_3)MgX$, les organomagnésiens formés à partir d'halogénures insaturés, Ils sont préparés dans le THF, le 2-méthyl-THF, le tétrahydropyrane, entre autres. Ils réagissent aussi bien que les réactifs de *Grignard* classiques et permettent la synthèse de nombreux composés insaturés.

La structure des organomagnésiens est plus complexe que leur formule ne le suggère. **La liaison C-Mg possède un fort caractère covalent (avec un faible caractère ionique, d'environ 35 %)**. Le carbone a une charge partielle négative dans RMgX alors qu'il en avait une positive dans l'halogénure. Il y a donc inversion de polarité de ce carbone durant la formation de l'organomagnésien, et c'est en partie, cette polarité négative de ce carbone qui est à l'origine des réaction de ces composés organométalliques. Il a été montré qu'en solution éthèrée, l'organomagnésien est en équilibre **(équilibre de *Schlenk*)** avec l'halogénure de magnésium, MgX_2, et R_2Mg (dialkylmagnésium si R = alkyle), lui-même en équilibre avec un complexe dimère, R_2Mg-MgX_2, formé à partir des deux molécules précédentes (schéma 10.126).

$$2\,RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2 \rightleftharpoons R_2Mg.MgX_2$$

Schéma 10.126

Le déplacement de l'équilibre dépend de la nature du groupe R, du solvant dans lequel il a été préparé, de la nature de X, de leur concentration et de la température. D'une manière générale, dans le diéthyléther, ces différentes molécules présentent chacune une double coordination aux molécules d'éther-oxyde, solvant classique dans lequel elles sont dissoutes (schéma 10.127).

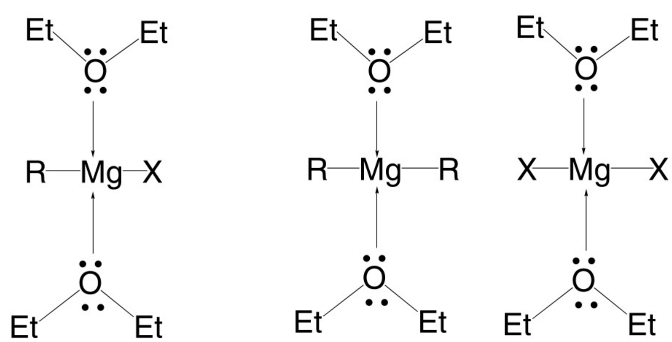


Schéma 10.127

Les cristaux obtenus en concentrant et refroidissant la solution éthèrée d'organomagnésien montrent, par une étude aux rayons X, que leur structure, monomèrique, est alors RMgX, 2 Et_2O. Par contre, les cristaux obtenus à partir d'un organomagnésien préparé dans un excès d'halogénure d'alkyle RX, sans diéthyléther et étudiés par rayons X, bien que monomériques, sont un mélange de R_2Mg et MgX_2.

Avec R = alkyle, les organomagnésiens à faible concentration dans l'éther ou le THF sont principalement sous forme monomères ce qui montre que seule la première partie de l'équilibre de *Schlenk* est réalisée.

Avec R = Ar, d'une manière assez générale, dans le diéthyléther, l'équilibre de *Schlenk* est orienté vers la gauche, ArMgX est majoritaire, ce qui n'est pas le cas dans le THF où Ar_2Mg et MgX_2 sont plus présents.

Dans la mesure où MgX_2 est un acide de Lewis, il a un effet important sur la réactivité de RMgX en se coordinant à l'électrophile.

Ces définitions sont nécessaires pour comprendre **qu'il serait simpliste et surtout faux de présenter les organomagnésiens comme un système formé d'un carbanion R^- et d'un cation MgX^+** bien que la plupart de leurs réactions correspondent apparemment à l'intervention d'une telle structure. Tous les mécanismes impliquant des organomagnésiens sont complexes et rarement donnés dans leur intégralité en raison de nombreux paramètres ignorés comme la coordination au solvant et son influence.

L'addition d'un organomagnésien sur le groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone **(réaction de *Grignard,*** schémas 10.128 et 10.129) conduit, respectivement, après acidification, à un alcool secondaire ou tertiaire. L'addition effectuée sur le méthanal conduit à un alcool primaire. Lorsque le produit attendu est un alcool primaire ou secondaire, l'acidification du milieu est obtenue par addition d'une solution diluée d'acide chlorhydrique ou sulfurique. Lorsque le composé attendu est un alcool tertiaire on évite l'utilisation d'acide fort en solution. On préfère le remplacer par une solution de chlorure d'ammonium afin d'éviter une réaction de déshydratation toujours possible avec ce type d'alcool.

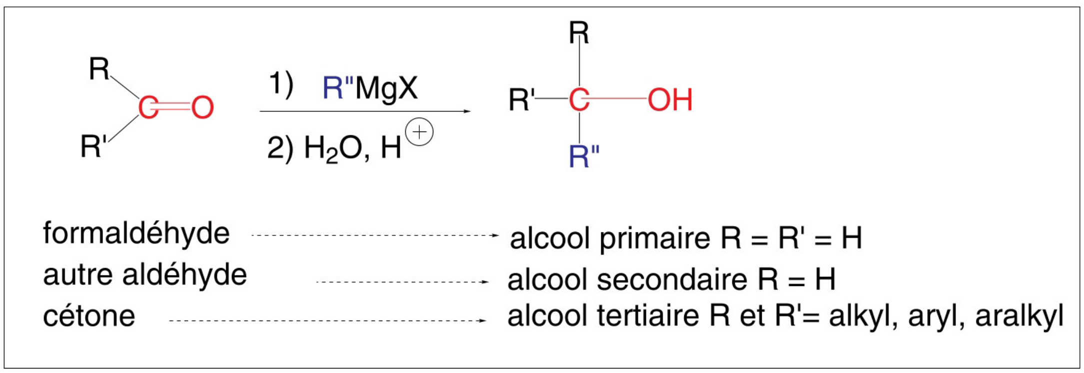


Schéma 10.128

Le mécanisme de cette addition est complexe en raison du nombre d'espèces chimiques présentes en équilibre et de l'influence possible d'impuretés métalliques, **mais par simplification,** on peut l'écrire de la manière suivante :

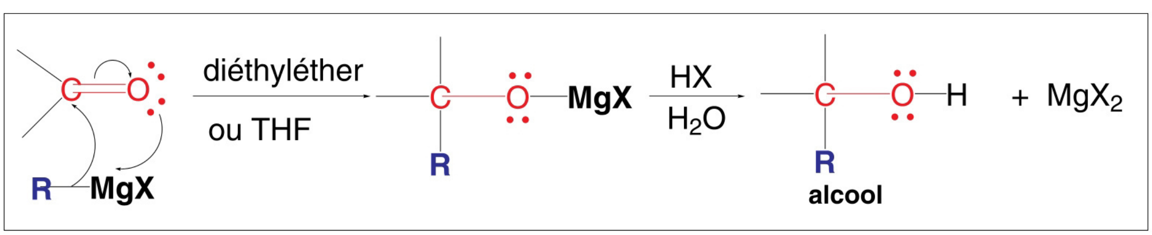


Schéma 10.129

Une proposition de mécanisme faisant agir deux molécules d'organomagnésien (cas assez fréquent mais pas général) est la suivante (schéma 10.130). Le magnésium d'une

première molécule de RMgX est d'abord coordiné à l'oxygène du groupe carbonyle. Une seconde molécule de RMgX intervient alors pour conduire à un état de transition cyclique. Cette seconde molécule joue un rôle d'acide de *Lewis* en augmentant la polarisation de la liaison carbonyle. La réaction se termine en formant le composé d'addition de RMgX sur le groupe carbonyle avec échange des groupes R des deux molécules d'organomagnésien impliquées. L'addition d'acide libère l'alcool.

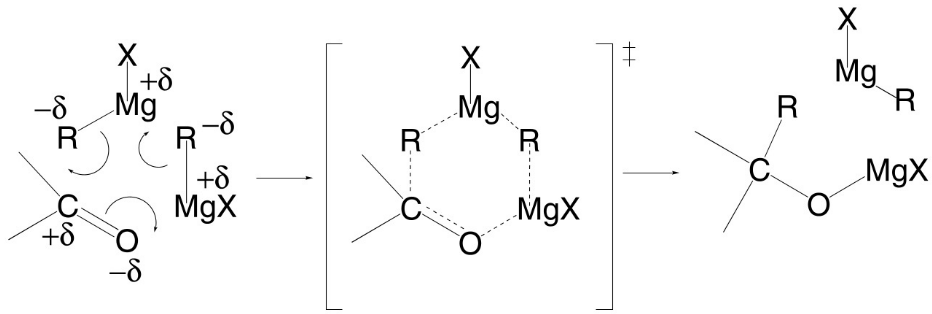


Schéma 10.130

Deux réactions secondaires sont possibles. La première concerne les réactions d'organomagnésiens avec des aldéhydes ou cétones énolisables encombrées ou des cétones à fort pourcentage d'énolisation comme les esters β-cétoniques. Ces composés carbonylés sont transformés en leurs énols par addition de RMgX. Dans ce cas, le groupe R s'approprie l'hydrogène acide en α du groupe carbonyle pour former une molécule RH. Il y a transfert d'un proton comme dans une réaction entre un acide et une base (schéma 10.131).

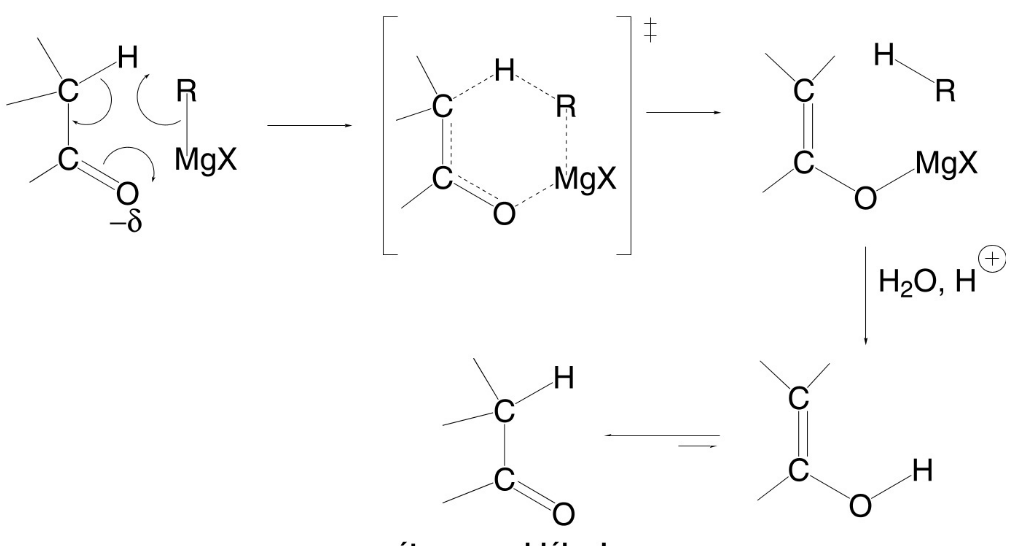


Schéma 10.131

La seconde réaction secondaire possible est la réduction du groupe carbonyle en alcool secondaire si le groupe R de l'organomagnésien possède un hydrogène en position β par rapport à MgX. C'est donc une réduction par transfert d'un ion hydrure en β du métal. L'alcool peut éliminer une molécule d'eau pour former une oléfine (schéma 10.132).

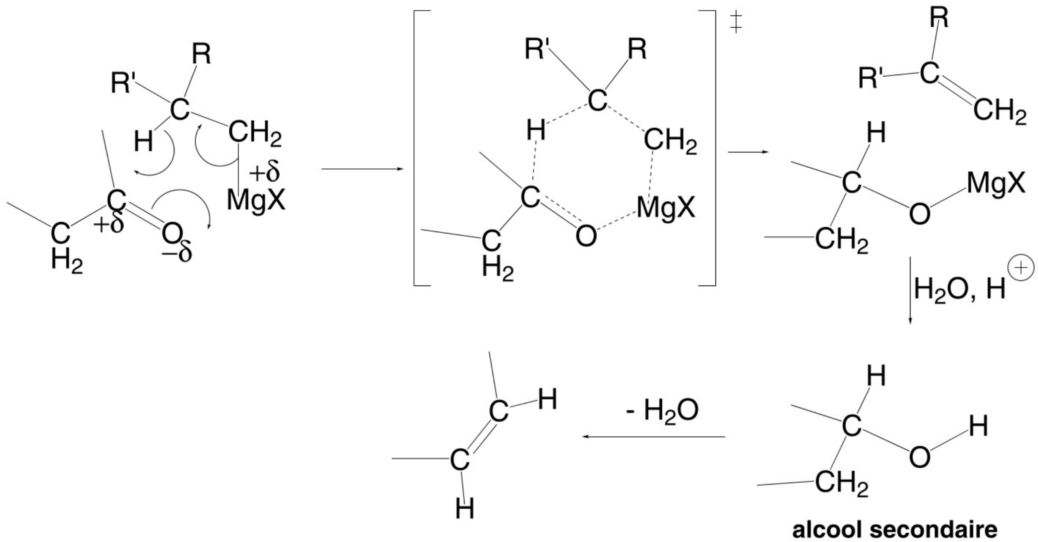


Schéma 10.132

Ces réactions secondaires empêchent la préparation à partir des organomagnésiens d'alcools très encombrés. Toutefois, il est possible de diminuer la réaction de réduction en utilisant des solvants comme le benzène ou le toluène à la place de l'éther, et en complexant RMgX avec le bromure de tétrabutylammonium Bu_4N^+, Br^-, entre autres. On peut aussi utiliser un organolithien (§ 10.9.1).

L'addition sur les aldéhydes et cétones α,β-insaturés peut s'effectuer soit majoritairement sur le groupe carbonyle (addition 1,2) soit en 1,4 (schéma 10.133). Dans ce dernier cas, cela revient à une addition sur la double liaison carbone-carbone. On remarque que plus le groupe carbonyle est réactif, plus la réaction s'effectue en position-1,2. Ainsi il existe une augmentation de l'addition sur la double liaison lorsqu'on passe d'un aldéhyde à une cétone (puis à un ester). Les facteurs stériques jouent aussi un rôle important comme dans les deux cas suivants où les rendements sont de 100 %.

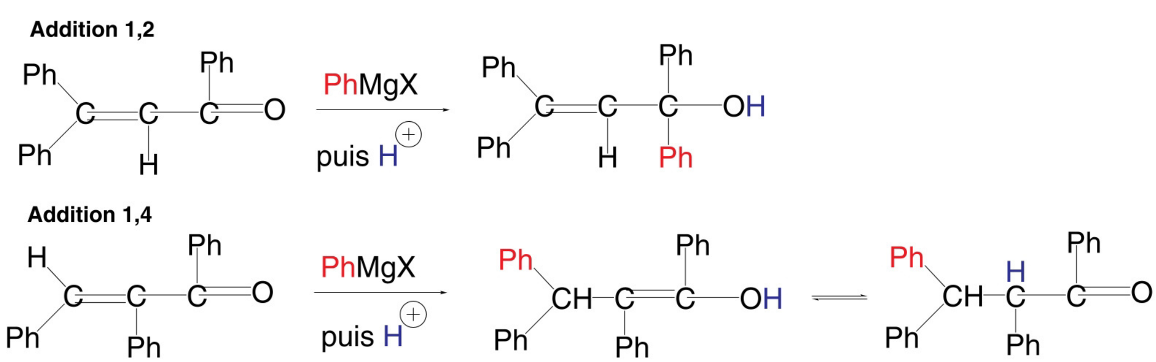


Schéma 10.133

10.8.2 – Sur les esters, amides et chlorures d'acides

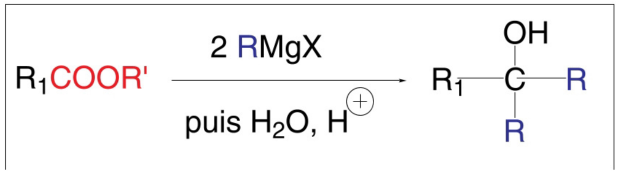


Schéma 10.134

L'addition d'organomagnésien sur les esters **nécessite deux équivalents d'organomagnésien par molécule d'ester**, RCOOR' (schéma 10.134). Deux réactions ont lieu (schéma 10.135) : une addition sur le groupe carbonyle et la substitution du groupe OR' par le groupe porté par l'organomagnésien. Le résultat, après hydrolyse, est un alcool tertiaire portant deux groupes identiques. Le mécanisme se fait *via* la formation d'une cétone qui ne peut pas être isolée car elle réagit aussitôt sur une nouvelle molécule d'organomagnésien. En réalité, le mécanisme de cette réaction est beaucoup plus complexe que celui présenté qui en est **une forme très simplifiée**.

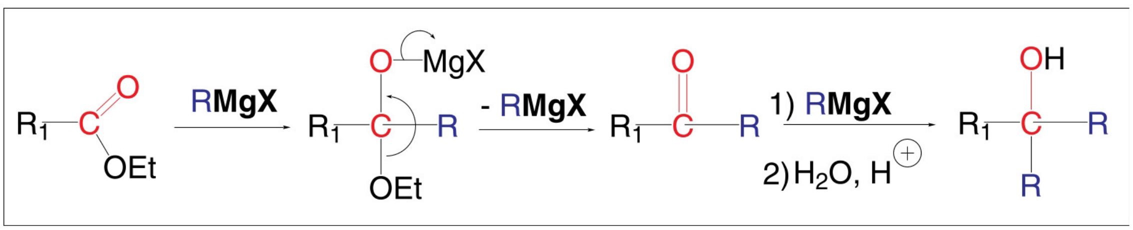


Schéma 10.135

Les carbonates, $O{=}C(OR)_2$, forment des alcools tertiaires portant trois groupes identiques, et les formiates, HCOOR, sont transformés en alcools secondaires.

Avec les amides primaires et secondaires, l'addition de deux équivalents d'organomagnésien, suivie d'une hydrolyse, conduit à une cétone (schéma 10.136).

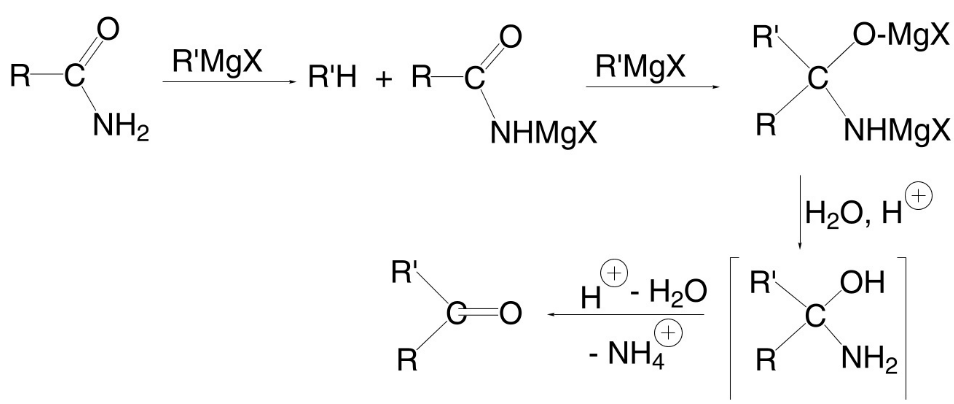


Schéma 10.136

Le formamide produit un aldéhyde.

Les chlorures d'acides réagissent très rapidement avec un équivalent d'organomagnésien pour former une cétone (schéma 10.137). Si un excès d'organomagnésien est présent, un alcool tertiaire peut se former (avec possibilité d'élimination d'une molécule d'eau et obtention d'une oléfine).

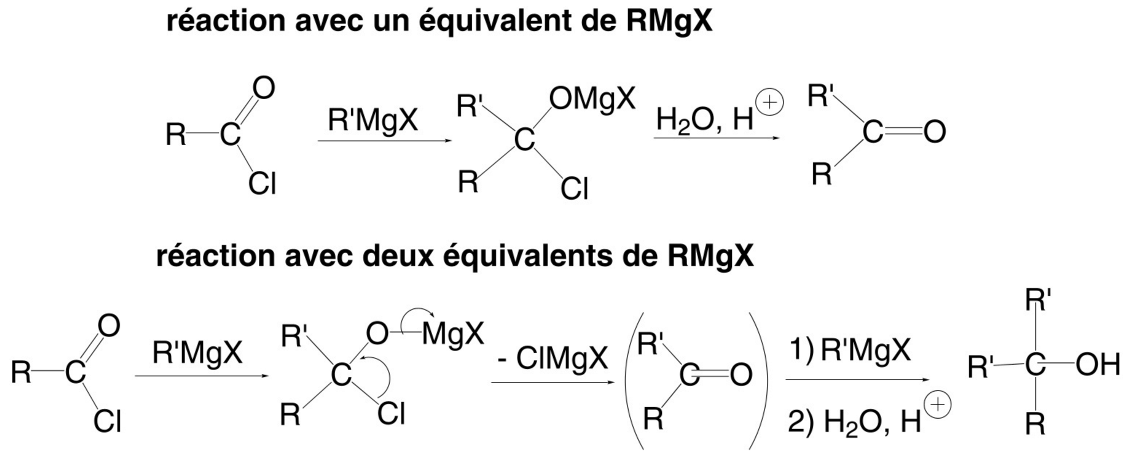


Schéma 10.137

10.8.3 – Sur l'anhydride carbonique (carbonation) et le sulfure de carbone

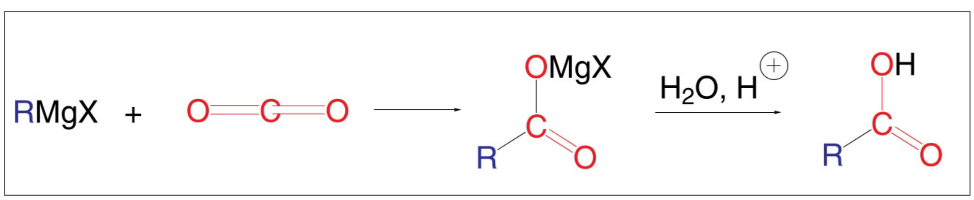


Schéma 10.138

Cette réaction de carbonation est importante car c'est une voie de synthèse des acides carboxyliques. Elle est effectuée par addition de la neige carbonique à la solution de l'organomagnésien (schéma 10.138). L'hydrolyse de l'adduit fournit l'acide libre contenant un carbone supplémentaire par rapport au groupe porté par l'organomagnésien (schéma 10.138). C'est donc une bonne méthode d'extension des chaînes carbonées.

Le sulfure de carbone, CS_2, réagit de la même manière en produisant des acides dithiocarboxyliques, RCSSH.

10.8.4 – Sur les imines, isocyanates et nitriles

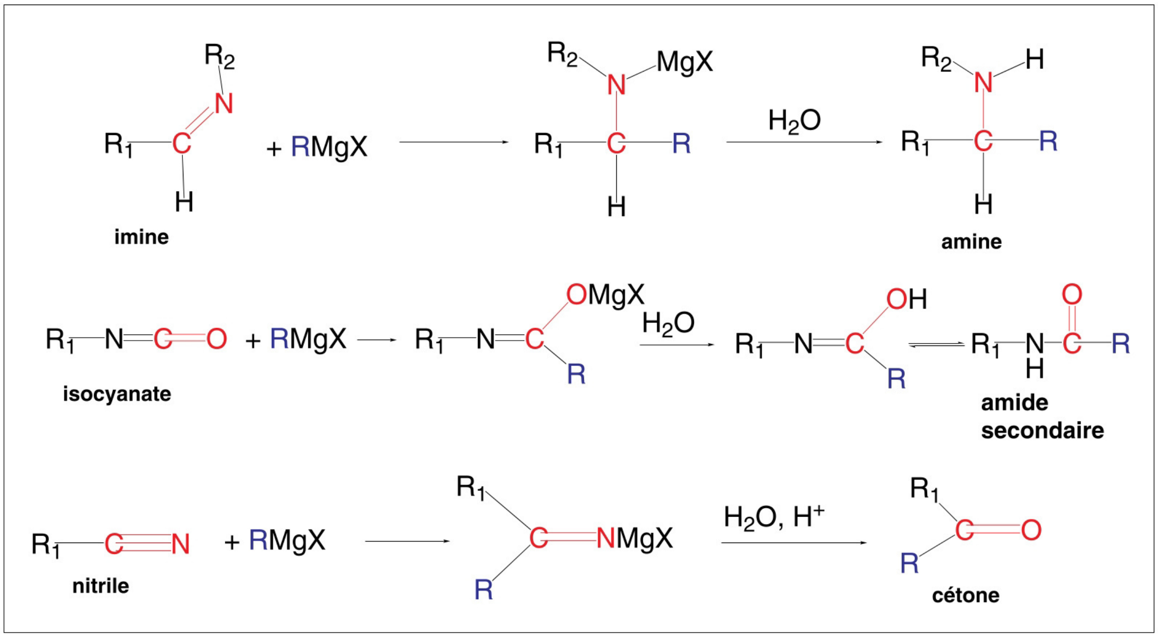


Schéma 10.139

Les organomagnésiens réagissent avec les aldimines pour former des amines secondaires (schéma 10.139). Par contre, les cétimines sont réduites dans la plupart des cas.

Les isocyanates additionnent les organomagnésiens pour donner des amides *N*-substitués.

Avec les nitriles la réaction est plus lente qu'avec les cétones ou les aldéhydes. Il se forme des dérivés magnésiens d'imines, isolables en série aromatique. Leur hydrolyse acide conduit à des cétones : c'est une bonne méthode de préparation de ces composés (schéma 10.140). Le mécanisme fait intervenir RMgX, ou R_2Mg puis MgX_2 (voir l'équilibre de *Schlenk*) comme pour le benzonitrile.

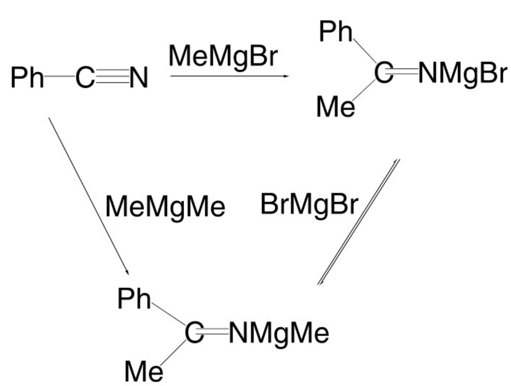


Schéma 10.140

10.9 Réactions des organolithiens

Les composés organométalliques alcalins possèdent une liaison ionique entre le carbone et le métal (R^-, Na^+, ou K^+) sauf les organolithiens qui ont une liaison covalente mais avec un certain caractère ionique dont l'importance est en rapport avec la nature du groupe R et du solvant utilisé (plus important dans les solvants aprotiques très polaires).

Une preuve de ce caractère particulier de la liaison C-Li est donnée lorsqu'un composé RLi pour lequel R est un groupe optiquement actif est mis dans un solvant peu polaire. La racémisation est particulièrement lente (présence lente du carbocation), alors qu'elle est très rapide avec RNa ou RK.

Les dérivés sodés ou potassiques sont des solides insolubles dans la plupart des solvants et en particulier les hydrocarbures ou le benzène, contrairement aux organolithiens.

Les organolithiens sont préparés, soit par action du lithium sur un halogénure d'alkyle (le plus souvent, le chlorure de butyle), soit par échange métal-halogène entre le butyllithium et un halogènure (schéma 10.141).

$$\mathrm{BuCl + 2\,Li \longrightarrow BuLi + LiCl}$$

$$\mathrm{BuLi + RX \longrightarrow RLi + BuX}$$

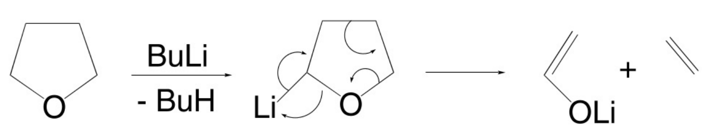
Schéma 10.141

Ces réactions s'effectuent dans un solvant hydrocarboné (l'hexane est très employé) car l'utilisation de l'éther conduit parfois à une réaction de *Wurtz* avec formation d'oléfine *via* une métallation (schéma 10.142).

$$\mathrm{BuLi + CH_3\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}C_2H_5 \longrightarrow BuH + CH_3\text{-}CHLi\text{-}OC_2H_5 \longrightarrow CH_2{=}CH_2 + C_2H_5\,OLi}$$

Schéma 10.142

Le THF est un solvant classique des organolithiens, mais il nécessite de travailler à –78 °C pour éviter une réaction avec celui-ci présentée dans le schéma 10.143.



tétrahydrofurane (THF)

Schéma 10.143

Pratiquement, les composés organolithiens sont les plus faciles à utiliser en synthèse car ils sont très facilement préparés et se dissolvent dans les solvants classiques (réaction en phase homogène). Ces derniers, en solution, sont le plus souvent sous forme

d'aggrégats de plusieurs molécules. Dans le THF, le butyllithium présente un équilibre entre un aggrégat tétramère et un aggrégat dimère, sensible à la température. Les aggrégats dimères sont plus réactifs que les aggrégats tétramères. Lorsqu'il y a coordination entre le solvant et le métal, il y a une augmentation de la réactivité, car dans ce cas, les aggrégats se décomposent en monomères.

Les organolithiens sont plus basiques que les organomagnésiens correspondants.

Dans la plupart des cas, leurs réactions sont peu différentes de celles des organomagnésiens mais ils sont plus réactifs et les rendements supérieurs. Une différence importante existe entre eux : l'addition sur une double liaison éthylènique qui n'est possible qu'avec les composés organolithiés.

En fin de réaction, le composé attendu est sous forme de composé lithié. Il est donc nécessaire d'acidifier le milieu. Le plus souvent à la place d'un acide, on préfère ajouter le chlorure d'ammonium NH_4Cl qui évite des réactions secondaires acidocatalysées.

10.9.1 – Avec les aldéhydes, cétones, esters et anhydride carbonique

Un alcool est obtenu lorsque un organolithien réagit avec un aldéhyde ou une cétone. Le mécanisme précis reste inconnu. (schéma 10.144)

Il est intéressant de remarquer qu'il est possible de réduire le composé intermédiaire par action de lithium et d'ammoniac dans le cas de composés carbonylés aromatiques.

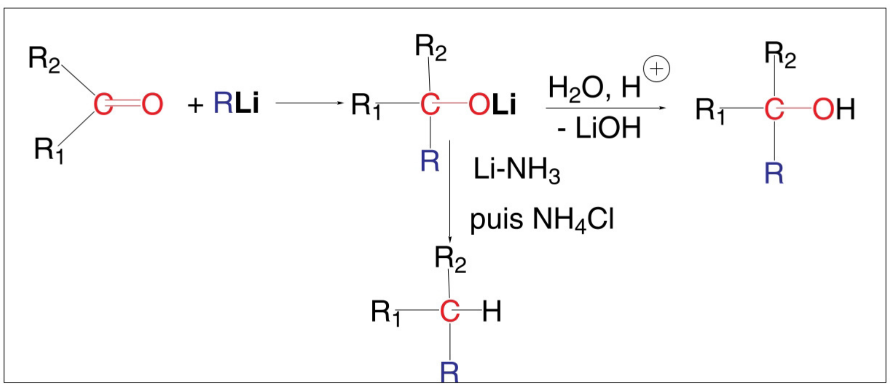


Schéma 10.144

Contrairement aux réactions des organomagnésiens, les organolithiens permettent l'accès à des alcools tertiaires à partir de cétones encombrées (schéma 10.145).

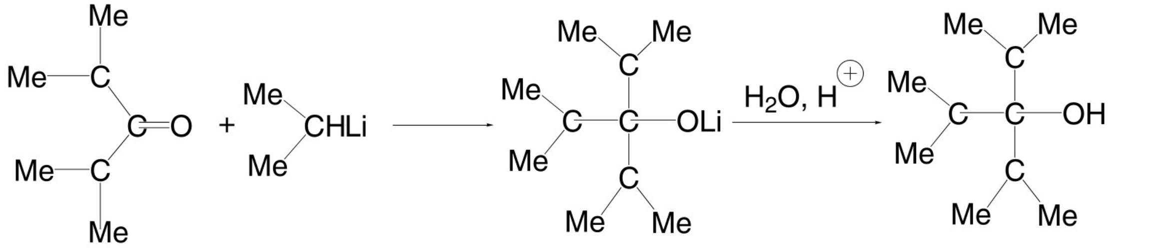


Schéma 10.145

L'addition d'organolithiens à des cétones ou aldéhydes α,β-insaturés conduit presque exclusivement à des additions 1,2.

Lorsqu'une cétone ou un ester est traité à la fois par un organolithien et l'oxyde de carbone à basse température, il se forme, après hydrolyse, respectivement, une α-hydroxy cétone ou une α-dicétone (schéma 10.146).

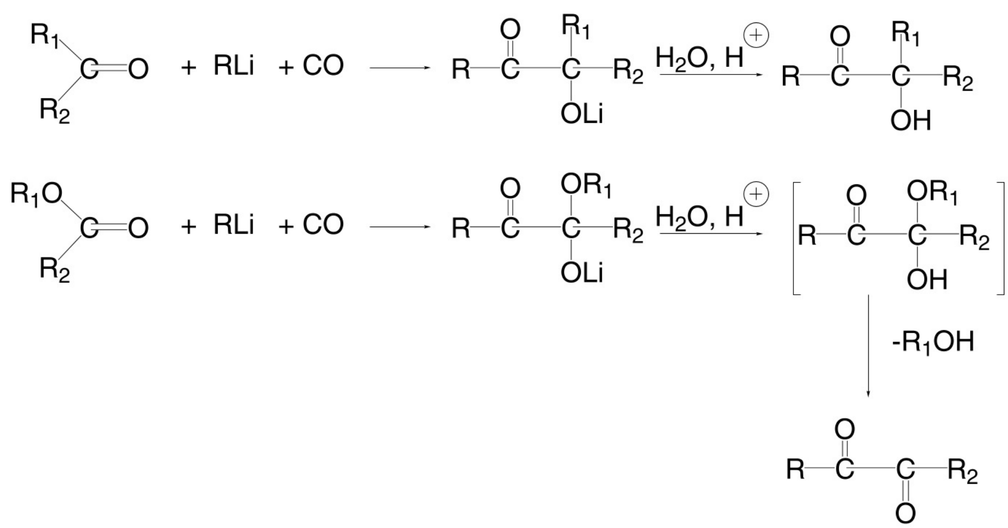


Schéma 10.146

Il est vraisemblable que dans ces réactions, il se forme d'abord un carbanion RCOLi, par attaque de l'oxyde de carbone par le *n*-butyllithium. Le carbanion RCO⁻ réagit ensuite sur l'électrophile. Il en est de même des réactions effectuées avec les isonitriles, R-N≡C (schéma 10.147).

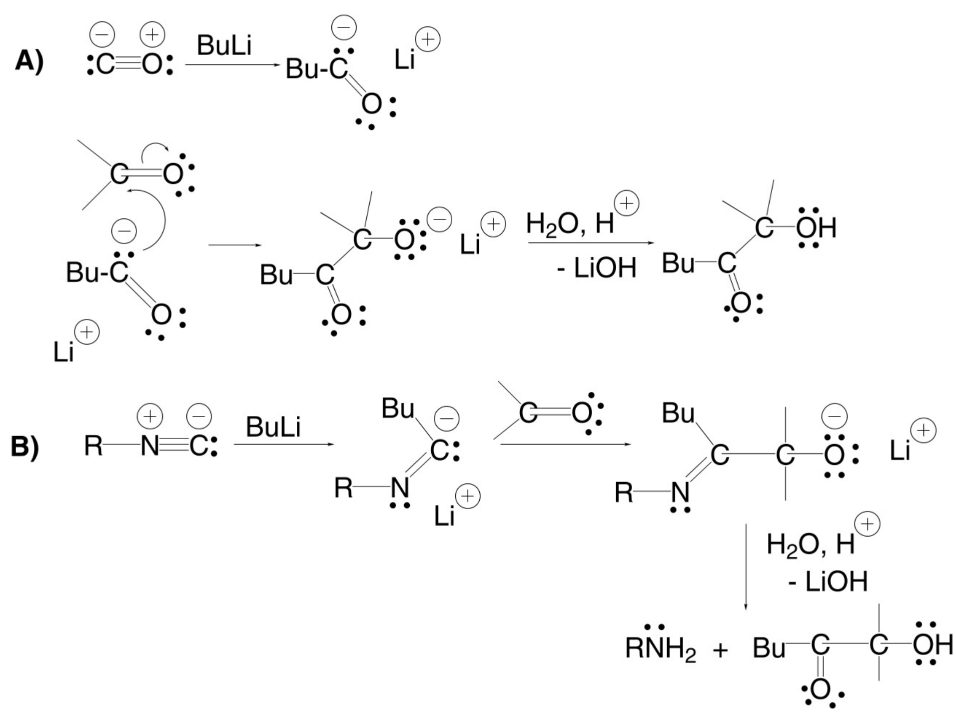


Schéma 10.147

Les esters traités par un organolithien sont convertis en cétones.

L'addition de neige carbonique carbonation à un organolithien conduit à un sel de lithium d'acide correspondant (schéma 10.148).

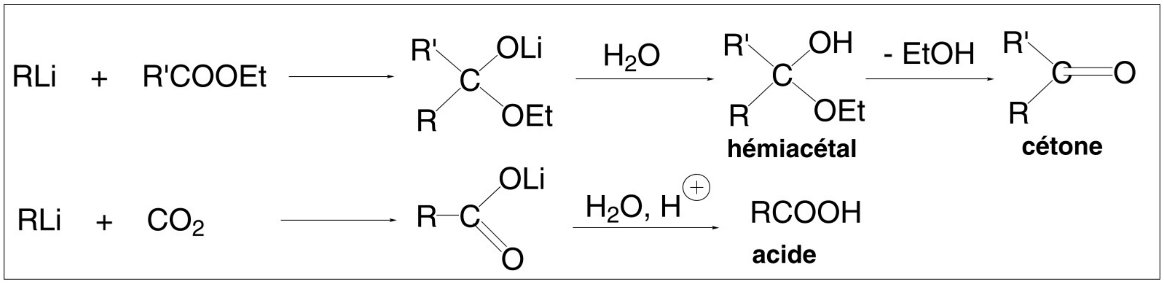


Schéma 10.148

10.9.2 – Avec les sels d'acides carboxyliques

Avec les sels de lithium d'acides carboxyliques, les organolithiens permettent le passage à des cétones *via* un hydrate de cétone (schéma 10.149).

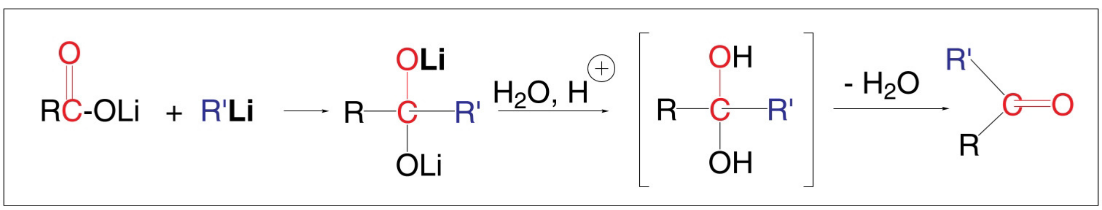


Schéma 10.149

10.9.3 – Avec les aldimines, et cétimines

Avec les aldimines et les cétimines, les organolithiens forment des amines (schéma 10.150).

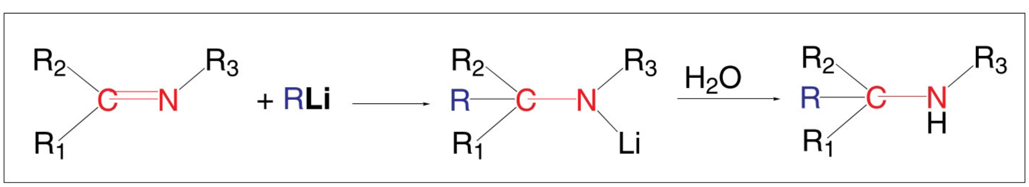


Schéma 10.150

Il est intéressant de remarquer que toutes les autres fonctions dérivées du groupe imino comme les hydrazones ou les oximes ont des réactions semblables. Avec les oximes, il est possible d'obtenir des hydroxylamines par l'utilisation de deux équivalents d'organolithien par molécule d'oxime (schéma 10.151).

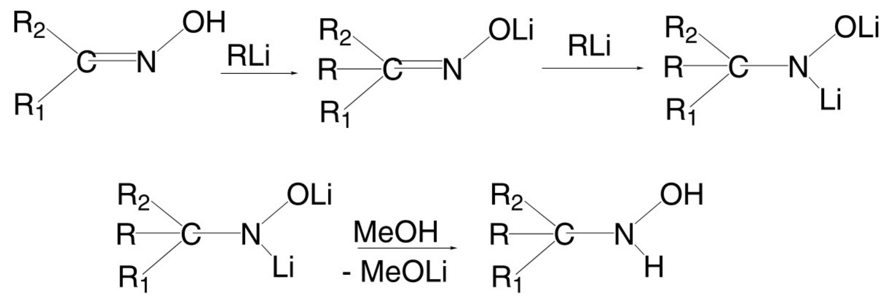


Schéma 10.151

10.10 Réaction de *Reformatsky*

La **réaction de *Reformatsky*** (1887) consiste à faire réagir à chaud un aldéhyde ou une cétone aliphatique ou aromatique (pouvant contenir d'autres fonctions), avec du zinc et un ester α-halogéné (bromure ou chlorure) ou son vinylogue, dans l'éther, le THF, le 1,4-dioxane ou le benzène, pour former, après hydrolyse, un β-hydroxy ester (ou son vinylogue) (schéma 10.152).

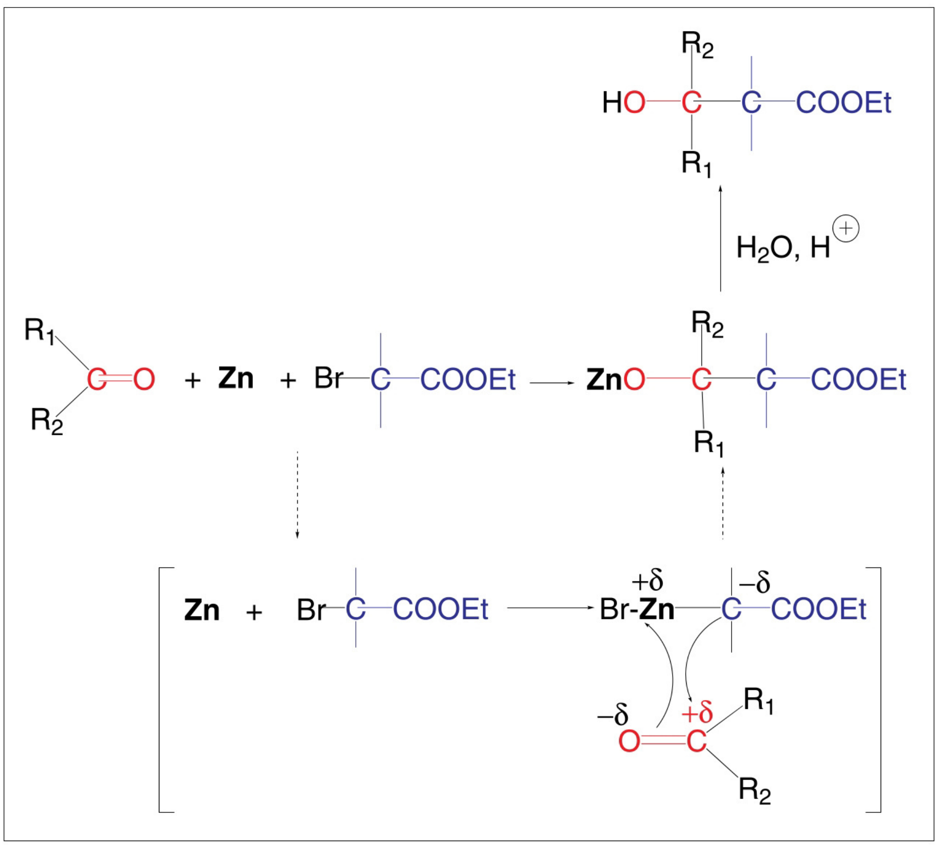


Schéma 10.152

La réaction est très semblable à celle d'une addition d'organomagnésien dans la mesure où il se forme au cours de la réaction un composé organozincique qui s'additionne sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde ou de la cétone. Il est toutefois intéressant

de remarquer que dans cette réaction, le remplacement du zinc et de l'ester α-halogéné par un organomagnésien correspondant n'est pas envisageable puisqu'il est impossible de préparer un organomagnésien à partir d'ester α-halogéné ce qui s'explique par la plus haute réactivité de l'organomagnésien par rapport à l'organozincique : l'organomagnésien réagit sur la fonction ester ce qui n'est pas le cas de l'organozincique. Le zinc peut être remplacé par du manganèse.

Dans ces réactions, une aldolisation de la cétone et une réaction de *Wurtz* ont été observées.

Une autre réaction secondaire, une élimination d'eau est possible, qui conduit alors à une oléfine. Si la tributylphosphine est ajoutée au zinc, l'oléfine est le résultat unique de la réaction ce qui la rend équivalente à une réaction de *Wittig* (schéma 10.153).

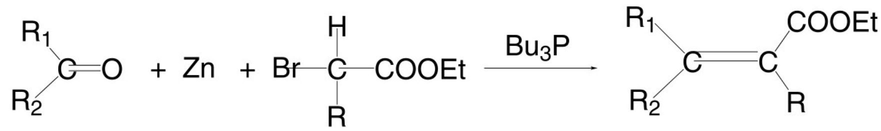


Schéma 10.153

La réaction de *Reformatsky* est applicable aux nitriles avec la formation d'un ester β-cétonique. **Les esters donnent lieu à une réaction de substitution et non d'addition** (schéma 10.154).

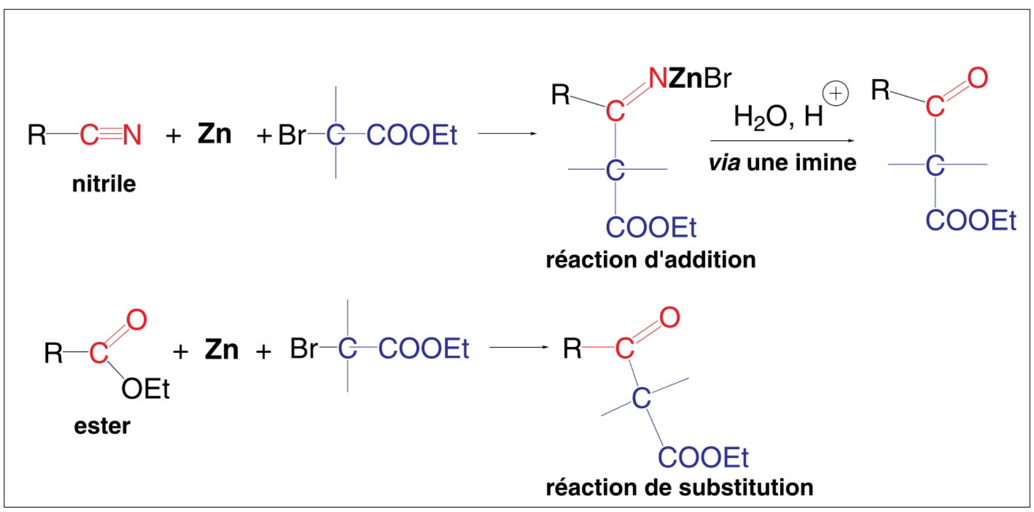


Schéma 10.154

Une variante de la réaction de *Reformatsky* est l'utilisation de 3-bromopropyne, Br-CH_2-C≡CH à la place de l'ester α-bromé, composé qui contient aussi un brome activé. Dans ce cas l'aluminium remplace le zinc (**réaction de *Gaudemar***, 1974) (schéma 10.155).

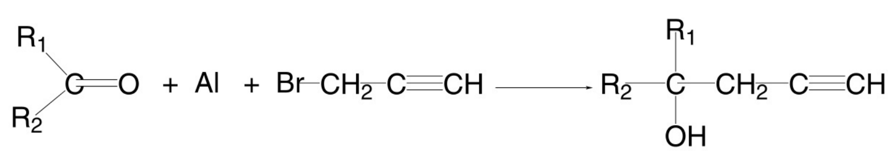


Schéma 10.155

Chapitre 11

Les réactions d'élimination

Sommaire :

11.1 Généralités

Le terme « **élimination** » est utilisé en chimie pour désigner le retrait intramoléculaire, sans remplacement, de deux groupes ou atomes **A** et **B** portés par un ou deux éléments. **A** et **B** représentent chacun une partie d'une molécule **AB** où **A** est le plus souvent H et **B** un groupe électroattracteur -*I*.

Si les deux éléments sont adjacents, il s'agit alors d'une **β-élimination** (ou élimination-1,2) : elle conduit à la formation d'une double ou triple liaison. Ce type d'élimination est le plus fréquent (schéma 11.1).

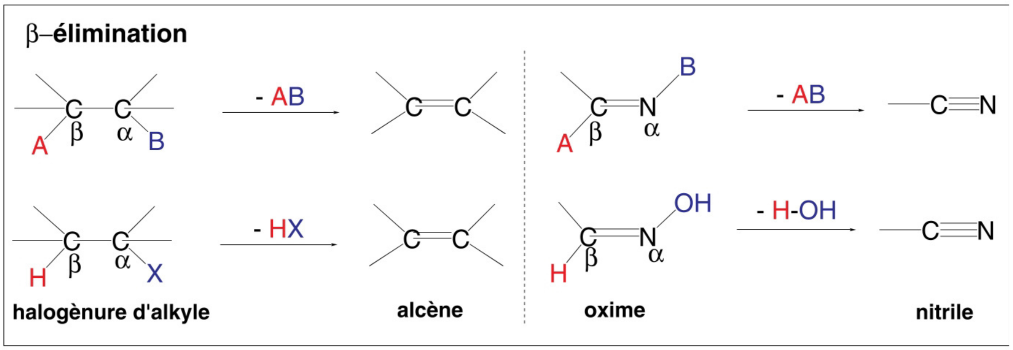


Schéma 11.1

Si **A** et **B** sont portés par le même élément, c'est une **α-élimination** (appelée aussi élimination-1,1) : elle conduit à un **carbène** (exemple : dichlorocarbène formé à partir du chloroforme), ou à un **nitrène** (par retrait de HCl d'une chloramine) (schéma 11.2).

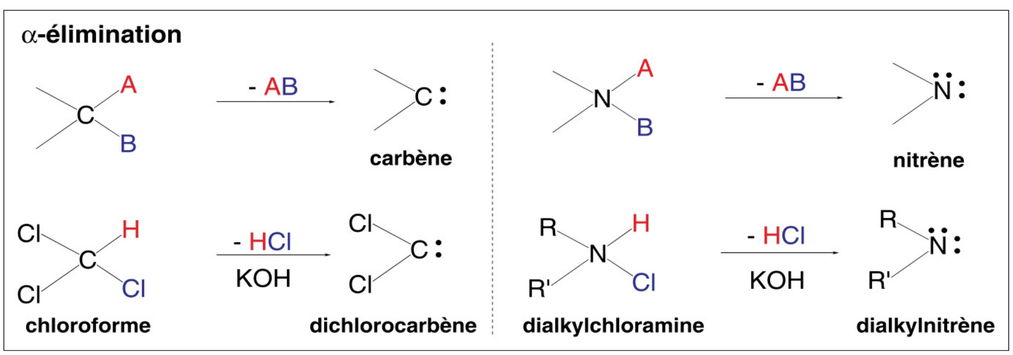


Schéma 11.2

Le carbène peut donner lieu à une transposition d'un hydrogène ce qui conduit à un alcène. Le même résultat peut aussi être obtenu par une réaction d'élimination-1,2. Il est alors difficile de différencier les deux types d'élimination (schéma 11.3).

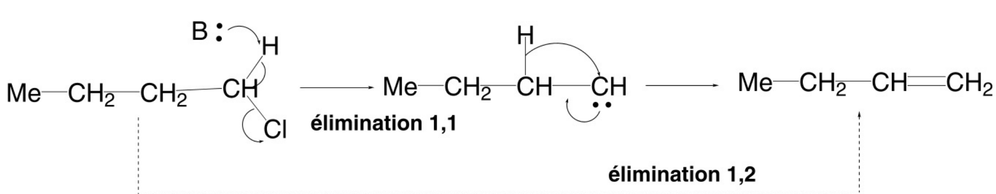


Schéma 11.3

Enfin, si les deux éléments auxquels sont liés **A** et **B** se trouvent séparés par un troisième, c'est une **γ-élimination** (ou élimination-1,3) : il se forme un cycle à trois chaînons, par exemple, un oxirane à partir d'alcool β-halogéné, en milieu basique (schéma 11.4). Il existe aussi des éliminations-1,4, -1,5 et –1,6 avec des résultats semblables, l'obtention de composés cycliques à 4, 5, ou 6 chaînons, respectivement.

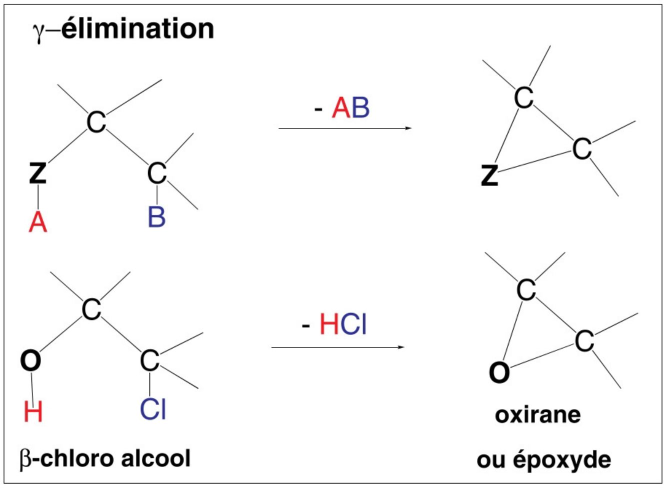


Schéma 11.4

Les mécanismes principaux de ces réactions d'élimination dénommés **E2** et **E1** ont beaucoup de points communs respectivement avec les mécanismes S_N2 et S_N1 (§ 8.1.2 et 8.1.3) qu'ils accompagnent souvent. Par ailleurs, beaucoup de réactions d'élimination font intervenir à la fois les deux mécanismes, voire les quatre mécanismes, en fonction des conditions expérimentales et / ou de la nature des substituants présents.

Si les mécanismes E1, E2, et d'autres mécanismes moins fréquents nommés **E1cB** et E2C décrits ci-après nécessitent pour s'accomplir des bases ou des acides et un solvant, les éliminations par pyrolyse, qui sont des β-éliminations pour la plupart, s'effectuent souvent par simple chauffage sans l'intervention d'autres réactifs. Deux grands mécanismes existent dans ce dernier cas, **l'un est concerté et passe par la formation d'un état de transition cyclique (péricyclique) appelé Ei, et l'autre est radicalaire**.

On peut ajouter ici **les réactions de fragmentations et d'extrusions**. Les réactions de fragmentation (schéma 11.5) sont des éliminations dont les mécanismes sont E1 ou E2, mais pour lesquels le groupe **A** est un groupe carboné et **B**, par exemple, un halogène ou groupe tosyle comme dans les réactions présentées avec des γ-amino ou γ-hydroxy halogénures (ou les tosylates).

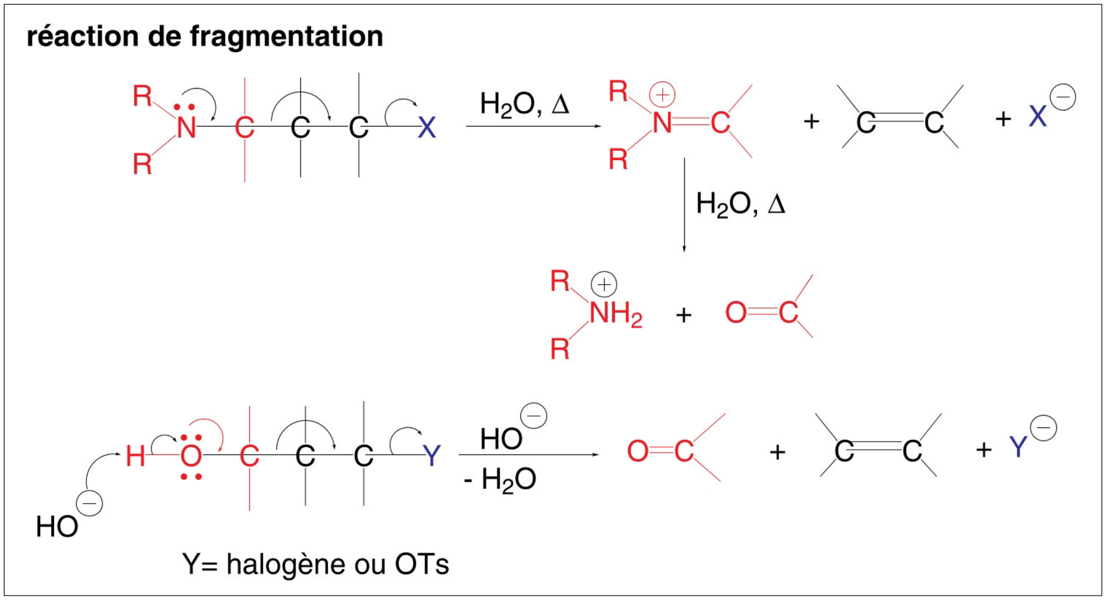


Schéma 11.5

Les **réactions d'extrusion** sont spécifiques, pour leur grande majorité, de composés hétérocycliques qui éliminent, par chauffage ou photolyse, une petite molécule comme N_2, CO, CO_2, SO_2 ou un atome, comme le soufre, avec création d'un cycle plus petit. Quelques exemples sont donnés à la fin de ce chapitre.

Les réactions d'éliminations les plus classiques sont présentées à la suite de la description des mécanismes. Certaines d'entre elles peuvent donner lieu à plusieurs mécanismes selon les structures des substrats et les conditions de la réaction. Elles sont donc rassemblées, **en fonction de la nature des composés obtenus** (alcènes, alcynes, groupe carbonyle, nitrile).

11.2 Mécanisme bimoléculaire E2

Si un composé est de la forme $(R_1)(R_2)$-C**H**-C$(R_3)(R_4)$**Y**, où **Y** représente un atome ou un groupe partant neutre ou chargé positivement, une base peut, soit attaquer le carbone α, et il s'agira alors d'une réaction de substitution S_N2, soit, extraire le proton de $C_\beta H$ en raison de l'acidité de l'hydrogène correspondant, acidité qui résulte de l'effet électroattracteur -*I* de **Y**, et dans ce cas, la réaction sera une élimination E2 : elle se poursuivra par le retrait de $\mathbf{Y}^-$ ou **Y**, selon le cas, avec formation d'un alcène (schéma 11.6).

La base peut être neutre ou chargée négativement.

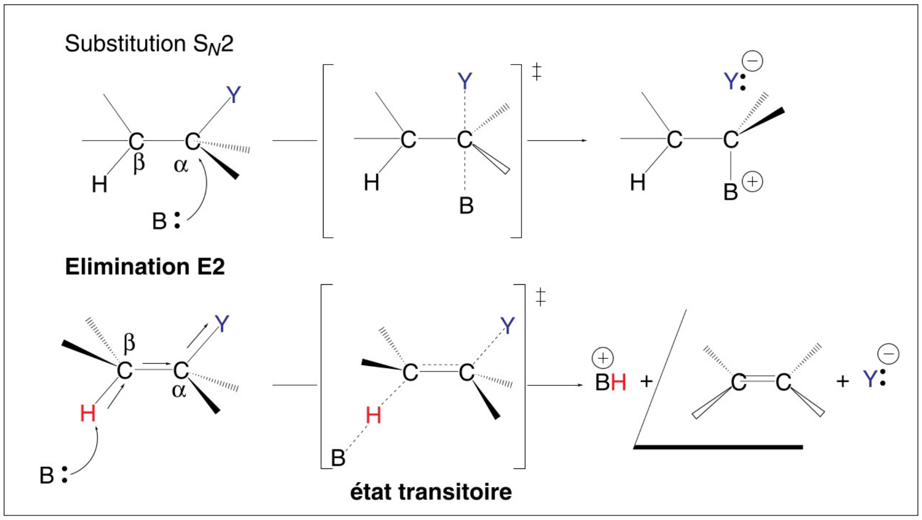


Schéma 11.6

Dans les deux cas, il s'agit de **mécanismes concertés**. La vitesse de la réaction est **d'ordre deux**.

$$\mathbf{V = k\ [substrat][base]}$$

Il existe **un état de transition** qui représente le plus haut niveau d'énergie d'activation de la réaction. Comme dans le mécanisme S_N2, l'état de transition du mécanisme E2 a une structure bien définie : **les cinq atomes qui interviennent dans l'état de transition sont coplanaires** : **l'atome de la base qui agit sur H**, **H**, $\mathbf{C_\beta}$, $\mathbf{C_\alpha}$, et **Y** s'il est un atome, ou l'atome de **Y** lié à C_α, si **Y** est un groupe.

H et **Y** peuvent être de part et d'autre de la liaison **C-C**, en position *trans*, avec un angle entre eux de 180°, ou bien, plus rarement, se trouver du même côté de la liaison C-C, en position *cis*, avec un angle entre eux de 0°. Dans le premier cas, la conformation est *anti*-périplanaire et conduit à **une élimination *anti***. Dans le second cas, la conformation est *syn*-périplanaire et conduit à **une élimination *syn***.

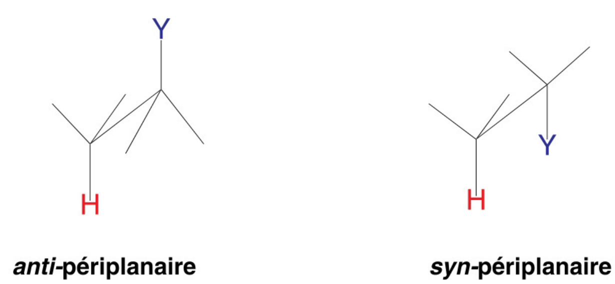


Figure 11.1

La réaction d'élimination E2 est donc stéréospécifique. **La conformation *anti*-périplanaire** comme dans la figure 11.1 **est la plus souvent observée** car elle nécessite une conformation décalée de la molécule, d'énergie très inférieure à celle de la conformation éclipsée correspondant à l'élimination *syn*.

À titre d'exemple (schéma 11.7), la déshydrobromation du 1-bromo-1,2-diphényl-propane par une base fournit, pour l'isomère *érythro*, l'alcène *Z,* et pour l'isomère *thréo*, l'alcène *E.*

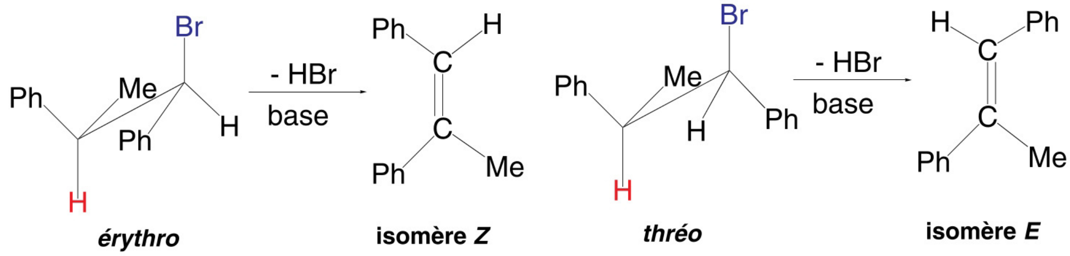


Schéma 11.7

La *syn*-élimination, rare, est observée lorsque l'état de transition *anti*-périplanaire n'est pas, ou difficilement accessible, en particulier dans certains composés cycliques comme le cyclobutane (**A**) (schéma 11.8)**.** Le retrait de TsOH (*syn*) est orienté par la conjugaison de la double liaison avec le cycle benzènique. Cette stéréospécificité *syn* de l'élimination E2 a aussi été remarquée lorsque **Y** = NR_3^+ et la base OH^-, ce qui est expliqué par la formation d'une paire d'ions ammonium-hydroxyde (**B**).

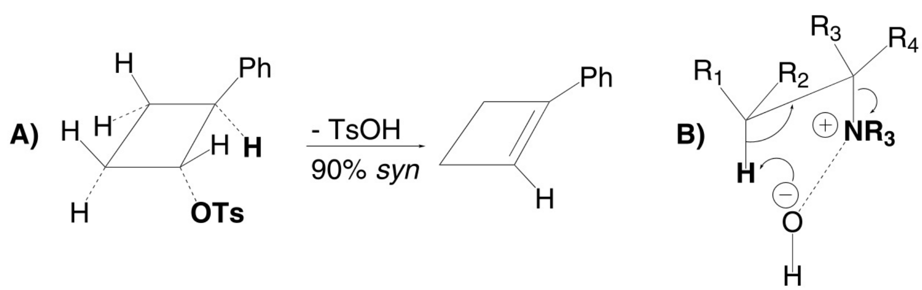
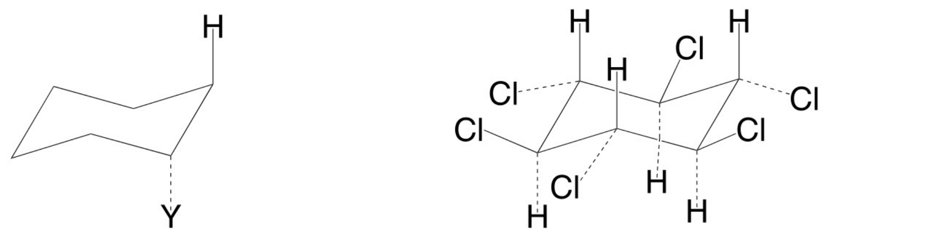


Schéma 11.8

La stéréosélectivité *anti* de l'élimination E2 dans les composés dérivés du cyclohexane est liée à la possibilité de satisfaire ou non **une conformation *trans*-diaxiale**. Si cela est impossible, ce qui est rare, l'élimination *syn* peut avoir lieu, mais la vitesse est particulièrement lente. Par exemple, sur les neuf stéréoisomères du 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexachlorocyclohexane, un seul ne possède pas de substituant chlore en position *trans* par rapport à un hydrogène (figure 11.2). L'élimination *syn* de HCl dans ce cas est 7000 fois plus lente comparée à celle des autres isomères car elle nécessite pour s'accomplir une énergie beaucoup plus importante.

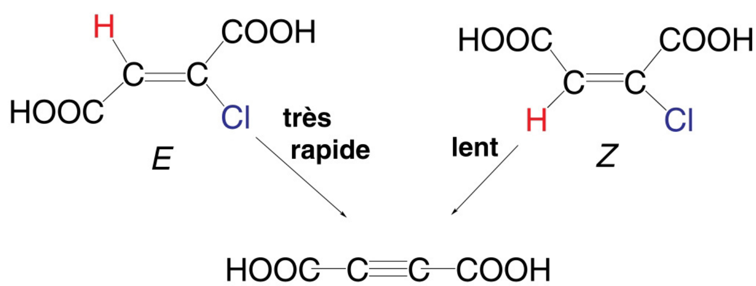


position *trans*-diaxiale

isomère du 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane ne possèdant pas Cl et H sur deux carbones adjacents en position *trans*-diaxiale

Figure 11.2

L'élimination *anti* de HCl de l'acide 2-chlorofumarique (E) conduisant à une triple liaison dans l'acide acétylène dicarboxylique (schéma 11.9) est 50 fois plus rapide comparée à celle de son isomère, l'acide 2-chloromaléique (Z). **L'élimination *anti*** est donc favorisée aussi dans ce type d'élimination.



acide acétylène dicarboxylique

Schéma 11.9

La nature du substituant Y dans l'élimination E2 est très variable et peu différente de celle indiquée pour S_N2. Il peut être neutre ou chargé positivement. Dans le premier cas, il s'agit de F, Cl, Br, I mais aussi de CN, NO_2, O-SO_2R, OCOR, et dans le second cas, de $N(R_3)^+$, SR_2^+, OHR^+, PR_3^+. Lorsque **Y** est chargé positivement, l'élimination E2 est nettement favorisée par rapport à la substitution S_N2. Toutefois, le groupe **Y** = *O*-tosyl oriente plutôt vers une substitution.

Les bases les plus utilisées pour l'élimination E2 sont OH^-, OR^-, et NH_2^- dans les solvants respectifs, eau, alcools, ou ammoniac, acides conjugués de ces bases. D'autres bases comme NR_3, ArO^-, $LiAlH_4$, I^-, CN^- peuvent aussi être employées. Pour obtenir une excellente chimiosélectivité, on utilise des bases assez fortes encombrées dites non-nucléophiles comme certaines amidines bicycliques, le **DBN**, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène, et le **DBU**, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (figure 11.3).

En raison de leur encombrement, elles n'attaquent pas le centre de la molécule, trop encombré, mais plutôt son environnement, et en particulier l'hydrogène de $C_\alpha H$.

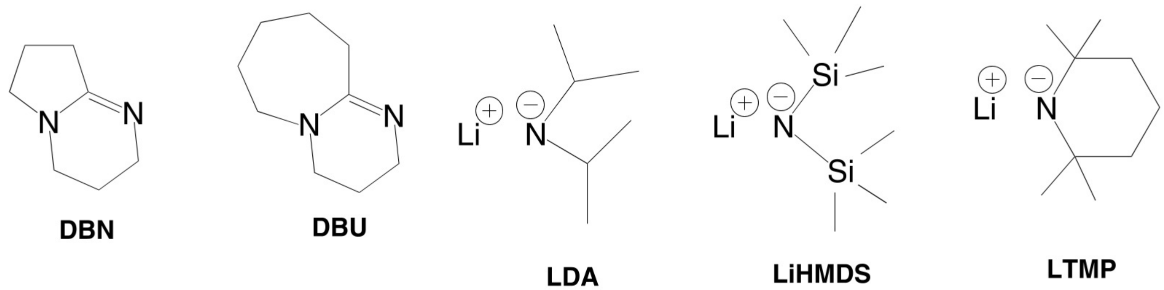


Figure 11.3

On peut citer aussi d'autres bases encombrées non-nucléophiles comme le di*iso*propylamidure de lithium (LDA), le lithium 1,1,1,3,3,3-hexaméthyldisilazane, (LiHMDS) ou le lithium 2,2,5,5-tétraméthylpipéridine (LTMP).

Plus la concentration de base est élevée, plus l'élimination E2 est favorisée par rapport à la substitution S_N2.

La nature des autres groupes portés par les carbones α et β joue un rôle important dans la facilité ou non de l'élimination E2. En effet, dans la mesure où ceux qui substituent C_α sont susceptibles de se conjuguer avec la future liaison (groupes vinyle et aryles, par exemple), ils facilitent sa formation. Si les groupes portés par le carbone β sont de nature à rendre **H** plus acide par un effet électroattracteur -*I* comme CN, NO_2, ou les halogènes Cl, Br, l'élimination est encore facilitée. En position α, ils interviennent dans la stabilisation de la future double liaison par résonance.

De même, les groupes alkyles favorisent l'élimination E2 **si les conditions expérimentales sont choisies pour rendre difficiles les réactions E1 et S_N1**, car les groupes alkyles susceptibles de permettre des hyperconjugaisons stabilisent la double liaison. Ainsi, le bromure de tertiobutyle, $(CH_3)_3CBr$, traité par l'éthylate de sodium dans l'éthanol fournit 97 % d'isoprène $(CH_3)_2C{=}CH_2$ à 25 °C, et le bromure d'éthyle, CH_3CH_2Br, 0,9 % d'éthylène à 55 °C.

En théorie, le solvant n'intervient pas dans les mécanismes E2 et S_N2. Toutefois, le choix d'un solvant peu polaire est théoriquement conseillé pour éviter d'orienter la réaction vers l'élimination E1 (voir ci-après) et la substitution S_N1, mais souvent, pour des raisons expérimentales, les éliminations E2 et substitutions S_N2 s'effectuent dans l'eau ou l'éthanol. Toutefois, la potasse alcoolique est plutôt utilisée pour les éliminations, et la potasse aqueuse, pour les substitutions.

L'augmentation de la température favorise les éliminations par rapport aux substitutions car les énergies d'activation des réactions d'élimination sont toujours supérieures à celles des réactions de substitution pour un même substrat ce qui s'explique par le plus grand nombre de liaisons intervenant dans les états de transition (4 liaisons pour l'élimination, et 2 pour la substitution).

Lorsqu'une molécule est susceptible de former par une élimination E2 deux isomères en raison de la présence de deux $C_\beta H$, il est intéressant de connaître l'orientation de la réaction et quel sera l'isomère unique ou prépondérant de la réaction. Si une possibilité de conjugaison existe entre la future double liaison et une double ou triple liaison appartenant au substrat, fonctionnelle ou non, l'élimination sera orientée dans ce sens en raison de la stabilisation par résonance.

Lorsque le substrat ne porte que des groupes alkyles (schéma 11.10), la présence du groupe **Y** électroattracteur (R_3N^+ dans le schéma) rend acides les hydrogènes de $C_\beta H$**, l'attaque de la base s'oriente alors vers l'hydrogène le plus acide des deux**, c'est-à-dire le moins substitué par des groupes alkyles qui exercent un effet $+I$. C'est **l'oléfine la moins substituée (appelée oléfine d'*Hofmann*) qui est obtenue** majoritairement (règle d'Hofmann). Cette orientation est d'autant plus importante que le groupe **Y** est plus électroattracteur et plus volumineux ($Br < SMe_2^+ < NMe_3^+$). Le facteur stérique n'est donc pas négligeable.

L'oléfine la plus substituée présente en très faible quantité ici, mais, spécifique de l'élimination E1, présentée ci-après, est appelée oléfine de *Saytzev.*

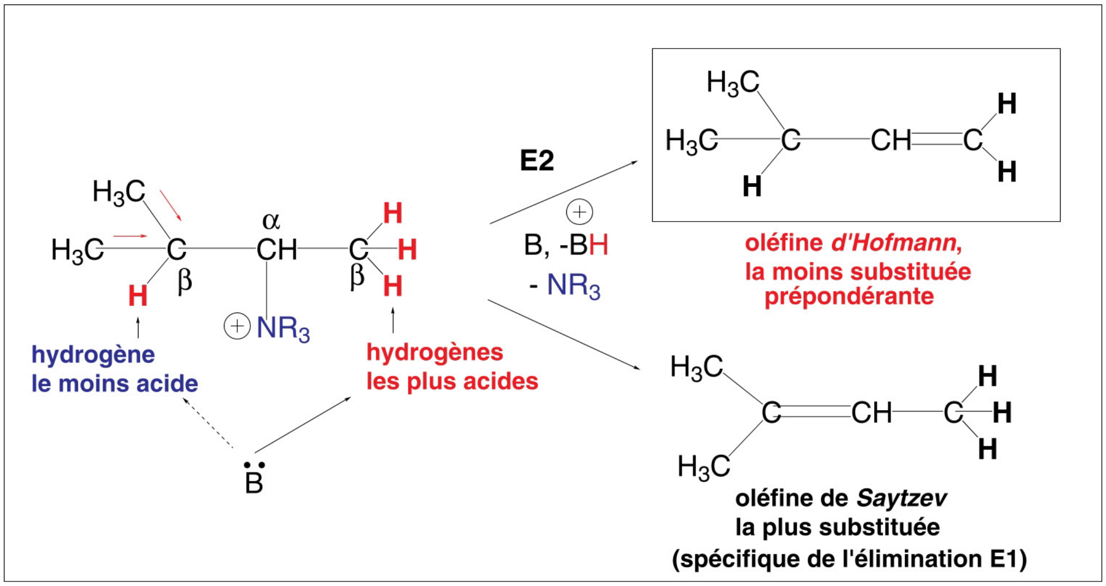


Schéma 11.10

Lorsqu'un seul des deux hydrogènes portés par les C_β peut conduire à une élimination *anti*, cet hydrogène sera celui qui sera attaqué par la base si leurs environnements électroniques sont semblables.

Enfin, dans les systèmes pontés, la double liaison ne peut pas se créer avec les carbones formant le plus petit pont (schéma 11.11). Ainsi, le 1-bromo-bicyclo[2.2.1]heptane ne peut pas donner lieu à une élimination et son isomère bromé en position 2 fournit seulement le bicyclo[2.2.1]hept-2-ène.

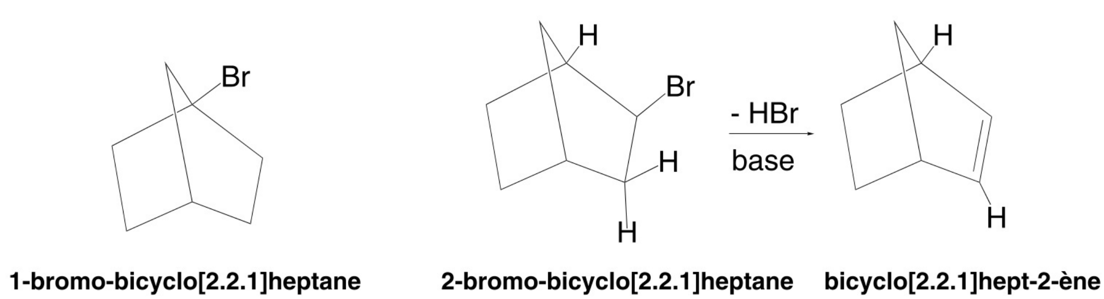


Schéma 11.11

Des exceptions à la règle d'*Hofmann* caractérisent les composés dont **Y**, le groupe nucléofuge, n'est pas chargé et peu volumineux et qui sont extraits sous formes d'anions. Dans ce cas, ce sont les oléfines de *Saytzev* qui prédominent. Il en est de même si le groupe nucléofuge est lié à un cycle à six chaînons.

11.3 Mécanisme monomoléculaire E1

L'élimination monomoléculaire E1 a un mécanisme proche de celui de S_N1 (§ 8.1.3). Il est aussi constitué de **deux étapes** (schéma 11.12).

La première, qui est lente et donne la vitesse de la réaction totale, consiste en **l'ionisation de la liaison C-Y** du substrat où **Y** est un groupe électroattracteur, nucléofuge. Cette ionisation s'effectue sous l'action d'un **solvant polaire** (solvolyse) qui est souvent la base, avec formation **d'un carbocation** et d'un anion. **Cette étape est identique à la première étape de S_N1**.

La seconde étape, très rapide, est le **retrait d'un proton porté par $C_\beta H$** sous l'action de la base présente pour former une double liaison : c'est la différence avec S_N1. La vitesse de l'élimination E1 est d'**ordre 1**.

$$\mathbf{V = k[(R_1)(R_2)CH\text{-}C(R_3)(R_4)Y]}$$

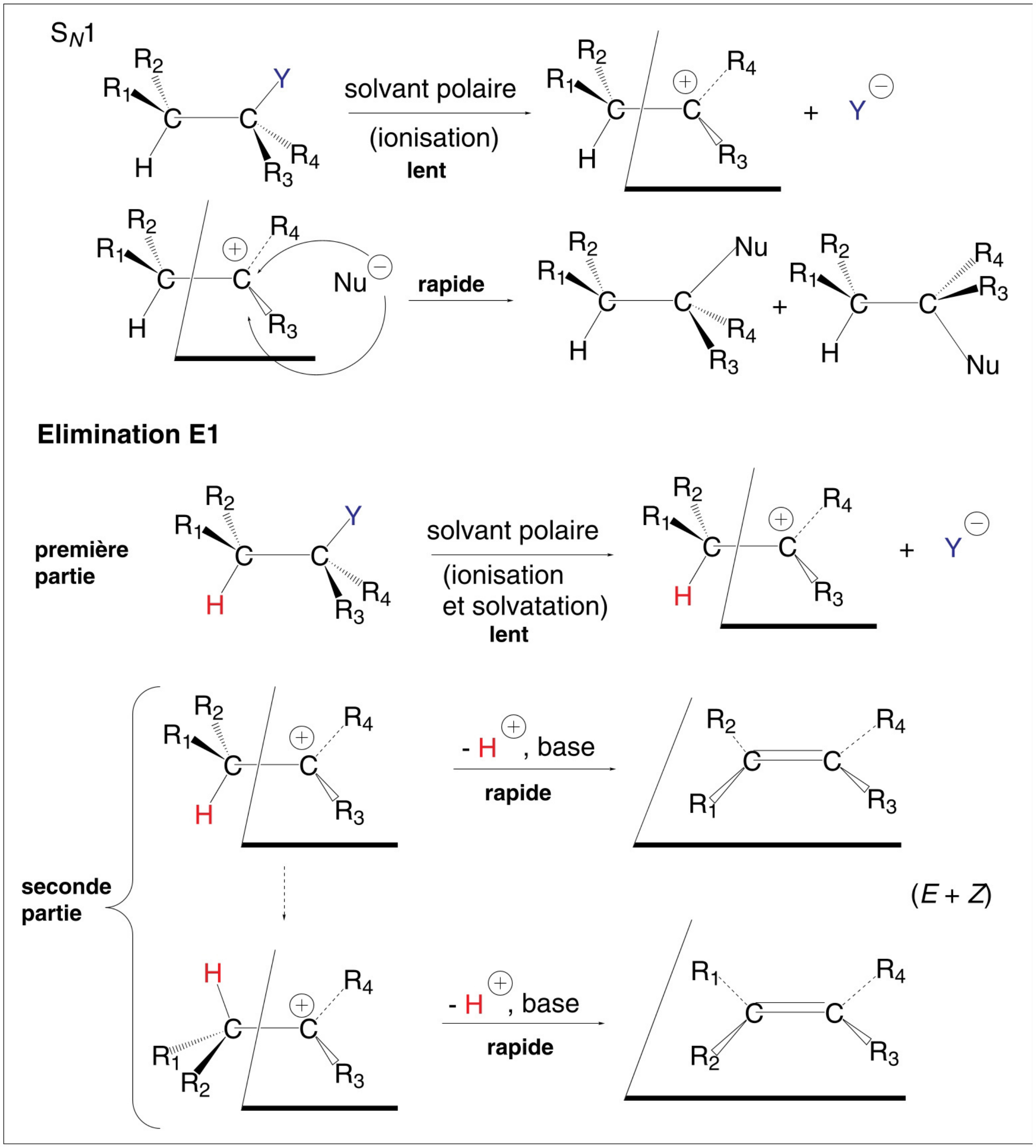


Schéma 11.12

Il existe donc une compétition entre le mécanisme S_N1 et E1 puisque l'action de la base pourrait s'orienter *a priori* sur le carbocation (mécanisme S_N1).

La présence d'un carbocation dans le mécanisme E1 le rend **non stéréospécifique et donc non stéréosélectif**.

Le substrat doit être substitué sur le carbone α par des groupes alkyles (carbone tertiaire ou secondaire), **aryles, ou des doubles liaisons, afin de stabiliser le carbocation** et de faciliter sa formation. Si la réaction est effectuée des halogénures d'alkyles, on observe l'ordre de priorité suivant : tertiaire > secondaire > primaire. Par ailleurs, la présence de plusieurs groupes rend plus difficile l'approche de la base et favorise plutôt l'attaque de C_β**H**. Ce dernier peut aussi être substitué par des groupes alkyles, mais ceux-ci ainsi que les groupes électroattracteurs -*I* ont ten-

dance à orienter vers un autre mécanisme d'élimination appelé E1cB qui débute par la formation d'un carbanion (§11.4).

Le groupe partant Y ne doit pas avoir un effet électroattracteur trop fort : ceux qui sont chargés positivement rendent l'hydrogène de C_α**H** très acide et favorise le mécanisme E1cB, ainsi, Br > SMe_2^+ > NMe_3^+.

La présence de groupes permettant la stabilisation de la future double liaison **par conjugaison est un facteur important** permettant d'orienter la réaction vers une élimination plutôt qu'une substitution (le bromure d'éthyle, $BrCH_2$-CH_3, fournit environ 1 % d'alcène tandis que le 1-bromo-2-phényl-éthane, Ph-CH_2-CH_2Br, dans les mêmes conditions en fournit 99 % en raison de la stabilisation par résonance avec le groupe phényle).

La polarité du solvant est nécessaire en raison de la solvolyse du substrat comme pour S_N1. Le solvant ne figure pas dans l' équation de la vitesse car sa concentration est constante (elle figure dans la valeur de k). **Une polarité moyenne est préférable à une forte** (ex : KOH dans EtOH oriente plutôt vers une élimination tandis que la potasse aqueuse conduit plutôt à une substitution).

Comme déjà indiqué, la base utilisée est souvent le solvant. Toutefois, lorsqu'une base est ajoutée à un solvant, l'élimination s'oriente vers E2. **Les fortes concentrations de base, et les bases ou nucléophiles très forts ont tendance à favoriser le mécanisme E2 par rapport à E1**, et d'une manière générale, les éliminations par rapport aux substitutions.

Il faut aussi noter que les bases volumineuses comme le *t*-BuO⁻ sont plus appropriées aux éliminations par rapport à des bases peu volumineuses comme EtO⁻, ce qui s'explique pour *t*-BuO⁻, par une gêne stérique rendant l'approche du carbocation difficile, et celle de C_αH plus facile si celui-ci n'est pas trop encombré. Toutefois, elles orientent la réaction plutôt vers le mécanisme E2.

L'augmentation de la température favorise l'élimination E1 par rapport à S_N1, comme E2 par rapport à S_N2.

Dans la mesure où deux oléfines peuvent être formées par **élimination E1** en raison de la présence de deux C_β**H** (schéma 11.13), celle qui est **obtenue majoritairement** (**oléfine de *Saytzev***) est **la plus substituées** des deux dans la mesure où les substituants sont des groupes alkyles (**règle de *Saytzev***).

Note : dans la littérature, le nom Saytzev, peut être orthographié de diverses manières en raison de l'origine russe de ce nom. On trouve en particulier, Zaïtzev et Saytzeff.

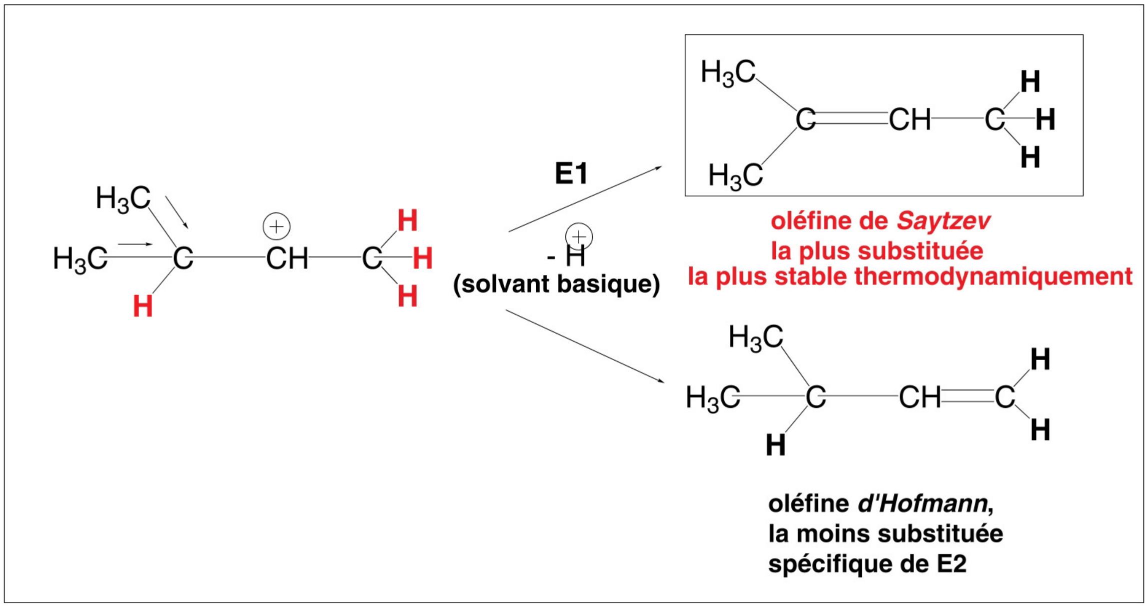


Schéma 11.13

L'explication de cette règle est trouvée dans le phénomène d'hyperconjugaison qui apporte une plus grande stabilité à l'oléfine la plus substituée par des groupes alkhyles hydrogénés. Parfois, des effets d'encombrements stériques ont plus d'influence que l'hyperconjugaison sur le résultat obtenu, mais les cas sont rares.

Il est intéressant de remarquer que dans le cas d'une réaction d'élimination E2, le résultat est inversé et c'est l'oléfine d'*Hofmann* qui est obtenue en raison de la présence du groupe électroattracteur **Y** lors de l'attaque de la base sur l'hydrogène le plus acide, ce qui n'est pas le cas dans le mécanisme E1, **Y étant parti avant le retrait du proton**.

11.4 Mécanisme E1cB

La dénomination E1cB correspond à une **é**limination à partir de la **b**ase **c**onjuguée du substrat. Il existe très peu d'exemples de ce mécanisme. On peut citer le retrait d'une molécule d'eau de l'alcool intermédiaire (**A**) dans la réaction de *Knoevenagel* (§ 10.4.3) et l'élimination d'une molécule d'eau d'un β-nitroalcool (**B**) sous l'action du méthylate de sodium (schéma 11.14).

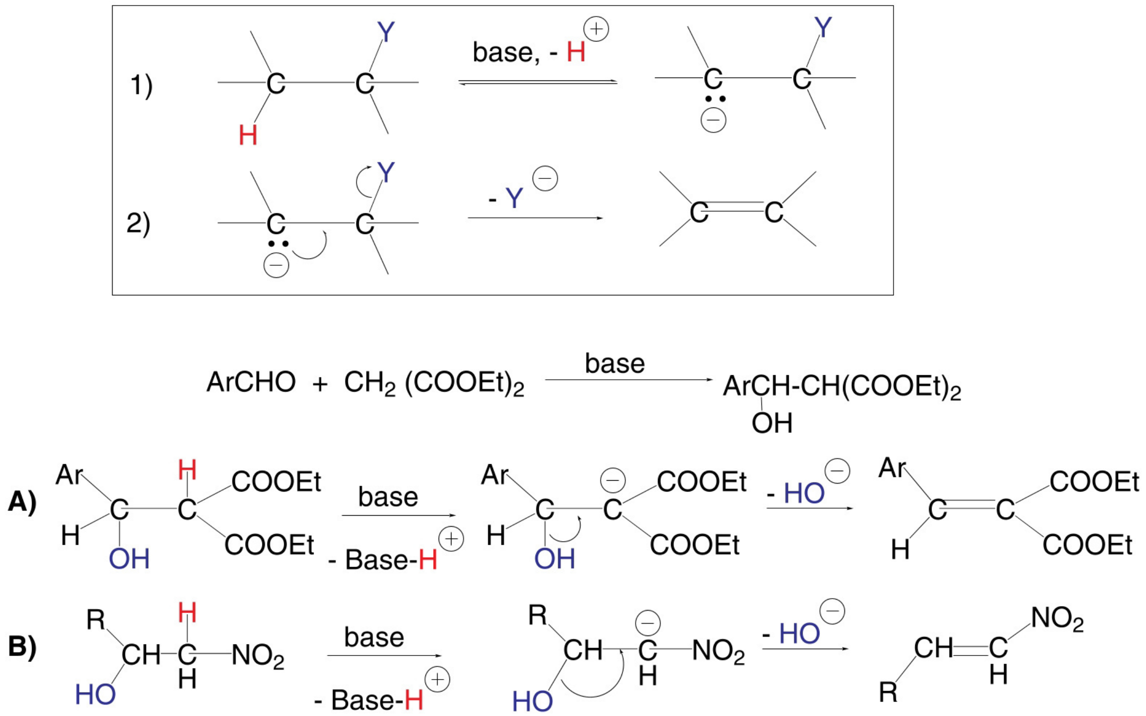


Schéma 11.14

Si l'on considère les éliminations E1 et E2, dans E1, le groupe **Y**, est d'abord retiré avant **H** de C_β, et dans E2, **Y** et **H** sont extraits ensemble simultanément. Il existe une troisième possibilité, que **H** soit d'abord retiré sous forme de proton par une base, avec un intermédiaire qui est un carbanion, avant que **Y** parte sous forme d'anion. Ce mécanisme est donc constitué de deux étapes : la première est la formation du carbanion, et la seconde est le retrait de $\mathbf{Y}^-$. Selon la réversibilité de la première étape et les vitesses respectives de chaque étape, E1cB se décline en plusieurs cas qui ont chacun un nom :

a) étape 1 réversible, mais la formation du carbanion est facile et rapide, étape 2, lente : $(\text{E1cB})_\text{R}$;

b) étape 1 quasiment irréversible avec la formation lente du carbanion, étape 2, lente : $(\text{E1cB})_\text{l}$ ou E1cB_irr ;

c) étape 1 très rapide avec formation de carbanions stables, étape 2 lente : $(\text{E1})_\text{anion}$.

Pour que le mécanisme E1cB puisse avoir lieu, il faut que le substrat porte des groupes attracteurs sur C_β (halogène, COOR, NO_2, CN, $ArSO_2$...) afin de stabiliser le carbanion intermédiaire et que le groupe partant **Y** soit peu actif comme OH, OPh.

11.5 Mécanisme E2C

L'observation que certains halogénures ou tosylates d'alkyles donnent lieu à des éliminations E2 plus rapides avec des bases faibles, puissants nucléophiles, X^- ou PhS^- dans les solvants aprotiques, qu'avec les bases plus fortes utilisées habituellement, un alcoolate dans l'alcool dont il dérive, a conduit certains auteurs à expliquer cette « anomalie » par des états de transition dans lesquels la base peut interagir aussi bien avec le carbone portant **Y** qu'avec **H** de C_β**H**. Actuellement, la discussion sur cette variation de E2 se poursuit.

Les mécanismes E2C fournissent préférentiellement des oléfines de *Saytzev*.

11.6 Eliminations par pyrolyse

Contrairement aux mécanismes E1 et E2 qui s'effectuent toujours dans un solvant en présence de base, laquelle peut être le solvant lui-même, les éliminations par pyrolyse ont lieu en l'absence de base, et dans la plupart des cas, en phase gazeuse. Il existe deux grands types de mécanismes, l'un passe par un état de transition cyclique à 4, 5 ou 6 centres, et l'autre fait intervenir des radicaux.

11.6.1 – Mécanisme Ei, avec état de transition cyclique

Certains acétates, xanthates (§ 11.8.1g), oxydes d'amines et halogénures de structures particulières (schéma 11.15), éliminent une molécule H**Y** **lorsqu'ils sont chauffés**, soit dans un solvant inerte, soit à sec, et parfois en phase gazeuse.

La vitesse de la réaction est alors :

$$\mathbf{V = k[substrat]}$$

C'est un mécanisme d'ordre 1 comme E1, à la différence près que la **stéréosélectivité** est dans ce cas **totalement *syn*** et le mécanisme est **intramoléculaire d'où la dénomination Ei**.

L'élimination péricyclique concertée nécessite le passage par un état de transition dans lequel les différents atomes qui le composent sont coplanaires. Ceci est la réalité pour les états de transition à 4 et 5 centres. Dans ces cas, la conformation de la molécule est ***syn*-périplanaire** : **H et groupe Y sont éclipsés**. La **stéréosélectivité *syn*** est donc importante. Par contre, lorsque le mécanisme est à six centres (dont trois atomes du groupe **Y**), la température de la réaction est plus élevée, la coplanéité n'est plus requise, la conformation est décalée et la stéréosélectivité *syn* est moindre.

Contrairement aux résultats de l'élimination E2, les isomères *érythro* conduisent à des alcènes *trans*, et les isomère *thréo* à des alcènes *cis*.

Le schéma 11.15 montre trois exemples de mécanismes Ei : la déshydrobromation de bromure d'alkyles, la **réaction de *Cope*** (1949) (§ 11.8.1e) faisant intervenir un oxyde d'amine tertiaire, et l'élimination d'une molécule dans les esters d'alkyles dérivés d'alcools ayant plus de deux carbones.

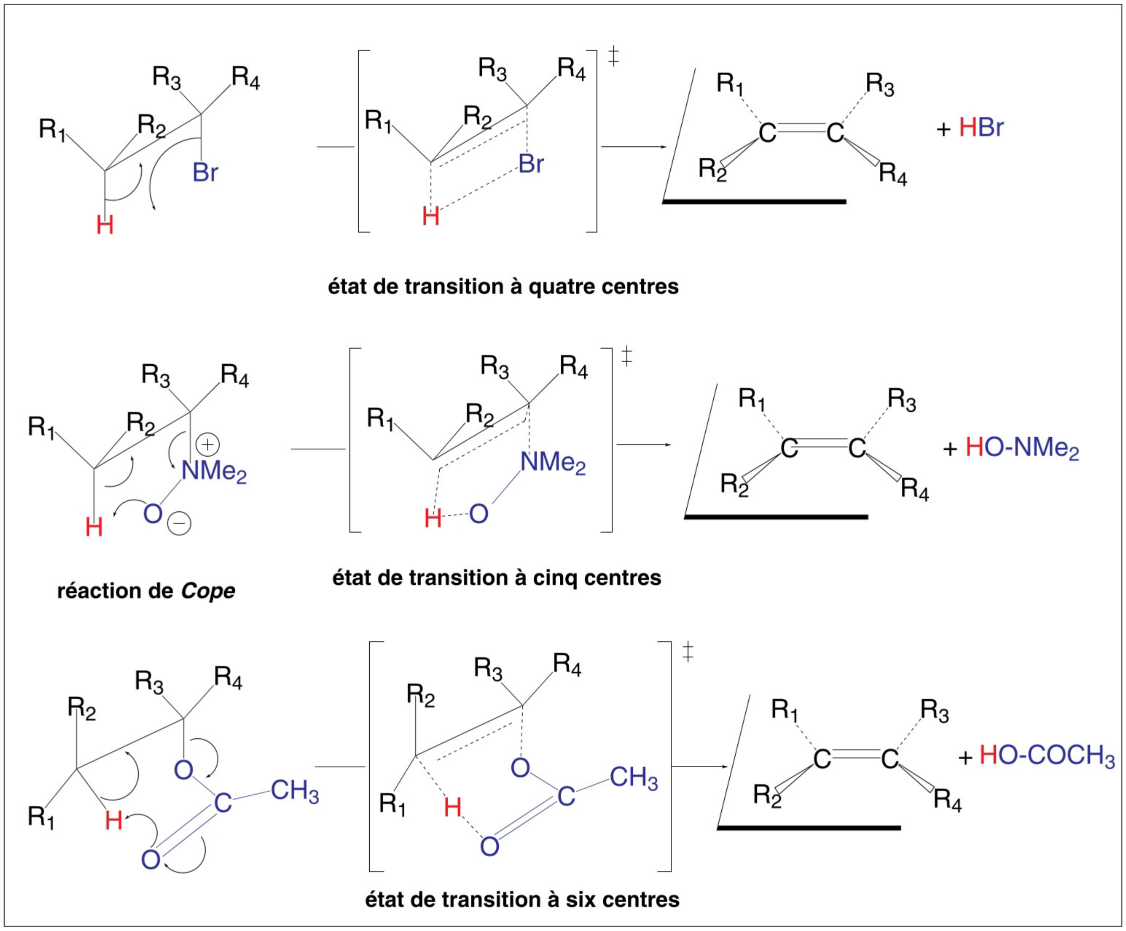


Schéma 11.15

Il a été démontré que lorsque **Y** = un halogène (I, Br ou Cl, mais pas F car les fluorures d'alkyles sont trop stables), l'état de transition a des caractéristiques physicochimiques qui laissent supposer un certain caractère de carbocation, ce qui pourrait s'expliquer par l'ouverture de la liaison C-**X** avant celle de C-**H** et se rapprocherait un peu d'un mécanisme E1. Le caractère « concerté » de cette réaction croît avec la nature de l'halogène : I > Br > Cl. Cette remarque pourrait expliquer aussi une plus faible stéréosélectivité pour ce type de réaction qui, de plus, a lieu à haute température ce qui favorise des réarrangements.

D'autres réactions comme la pyrolyse des esters, des xanthates, des sulfoxydes, et la réaction de *Cope* **sont très proches d'une élimination de type E1**, mais les réactions se font à des températures peu élevées et leurs stéréosélectivités restent bonnes.

Dans tous les cas, la stabilisation de la nouvelle double liaison par conjugaison oriente la réaction.

Lorsque les deux C_β portent un ou plusieurs hydrogènes sur un substrat acyclique, l'élimination suit la **règle d'*Hofmann*** (1851), « si l'atome d'azote est lié à divers substituants, l'oléfine se forme à partir du substituant inférieur », c'est-à-dire que **l'alcène prépondérant est celui qui est le moins substitué**. Par contre, dans les composés cycliques (par exemple dérivés du cyclohexane), la règle de *Saytzev* s'applique le plus souvent. Des effets stériques peuvent jouer un rôle important dans la structure de l'état de transition en positionnant les différents atomes de telle sorte que les interactions stériques soient les plus faibles possibles, ce qui peut orienter l'élimination.

11.6.2 – Mécanisme d'élimination radicalaire

Bien que les mécanismes d'élimination radicalaire soient sans doute présents dans de nombreuses réactions à températures élevées, ils ont été assez peu étudiés (en raison de difficultés expérimentales) sauf pour les monohalogénures d'alkyles et quelques polyhalogénures qui sont assez bien connus.

Dans le cas d'un monohalogénure d'alkyle (schéma 11.16), la réaction débute par une initiation avec rupture homolytique de la liaison C-X et formation de deux radicaux, alkyle et halogène. Ce dernier réagit alors sur une nouvelle molécule d'halogénure d'alkyle en extrayant un radical H• ce qui conduit à un nouveau radical alkyle et une molécule d'halogénure d'hydrogène.

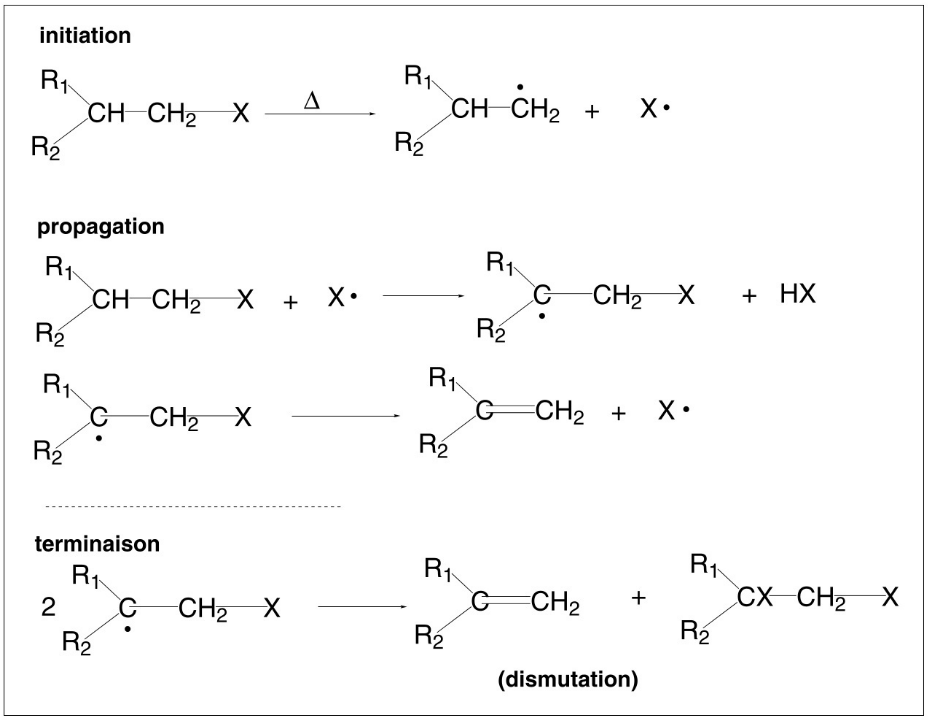


Schéma 11.16

Ce radical alkyle libère un radical halogène et l'alcène. Les deux dernières réactions peuvent se reproduire jusqu'à disparition du produit de départ, c'est la phase de propagation. Enfin, la terminaison s'effectue par une dismutation du second radical alkyle ce qui fournit un alcène et un composé β-dihalogéné.

11.7 Réactions d'extrusion

Comme cela a été indiqué au début de ce chapitre, les réactions d'extrusion sont spécifiques, pour leur majorité, des hétérocycles. L'élimination d'une molécule d'azote, d'oxyde de carbone, d'anhydride carbonique, d'anhydride sulfureux, ou d'un atome de soufre, entre autres, conduit à une contraction des cycles, ou à une double, voire une triple liaison, dans le cas de cycles à trois chaînons (**réaction de *Ramberg-Bäcklund*** (§ 11.8.2d). Dans de nombreux cas, ces réactions **effectuées par pyrolyse ou photolyse**, sont radicalaires.

Elles nécessitent parfois la présence d'un réactif, comme le cuivre dans les réactions de désulfuration.

Quelques exemples de ces réactions d'extrusion dans quelques hétérocycles sont présentés dans le schéma 11.17.

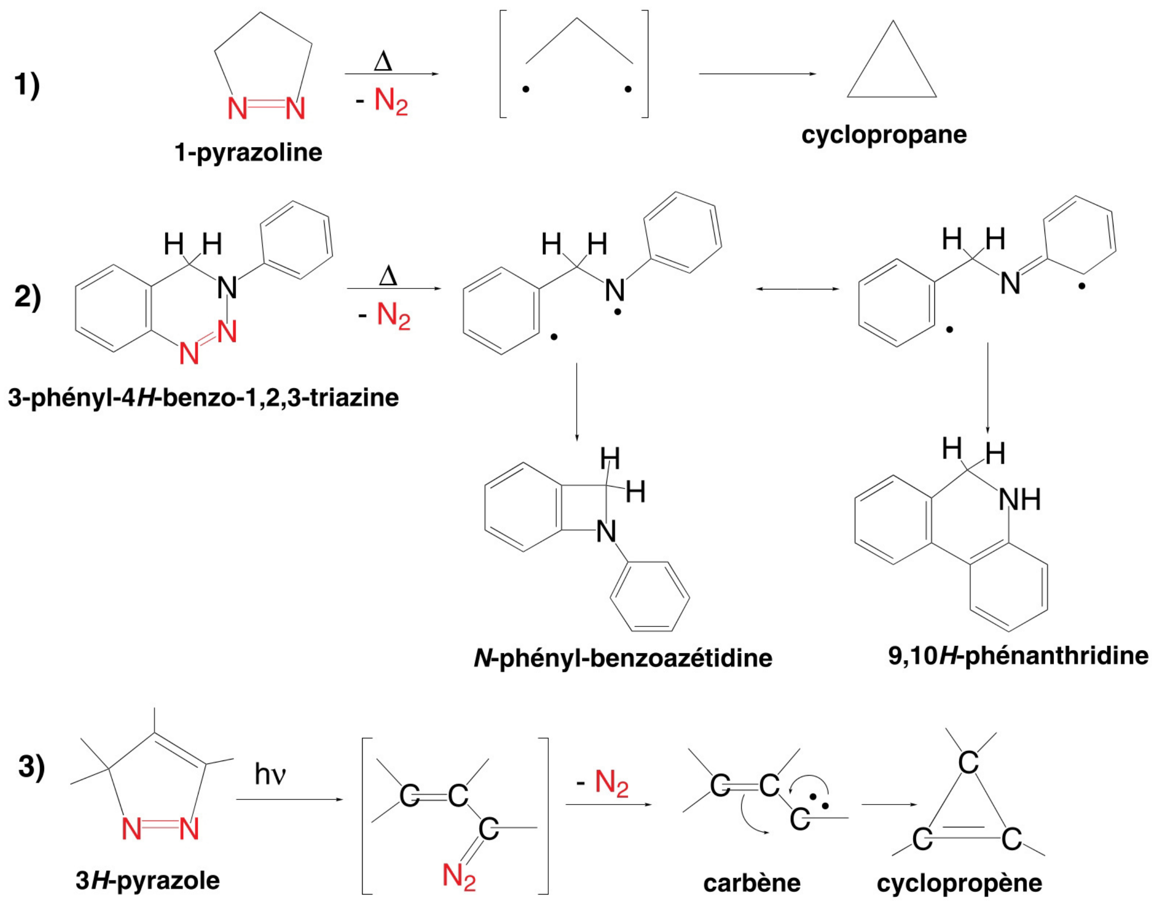


Schéma 11.17

Par pyrolyse, la 1-pyrazoline élimine N_2 avec formation d'un diradical qui se cyclise en cyclopropane (**1**).

Un diradical résulte aussi du chauffage de la 3-phényl-4*H*-benzo-1,2,3-triazine (**2**). Celui-ci, qui présente une mésomérie, peut se cycliser en un dérivé de benzoazétidine ou de phénanthridine.

Par photolyse, les dérivés du 3*H*-pyrazole (**3**) conduisent à des intermédiaires diazo qui, par perte de N_2, fournissent des vinylcarbènes qui se cyclisent en dérivés du cyclopropène.

La phénothiazine (**4,** schéma 11.18) et la 1,2-thiazine-1,1-dioxyde (**5**) perdent respectivement S et SO_2 par pyrolyse en présence de cuivre pour donner, d'une part, du carbazole, et d'autre part, un pyrrole.

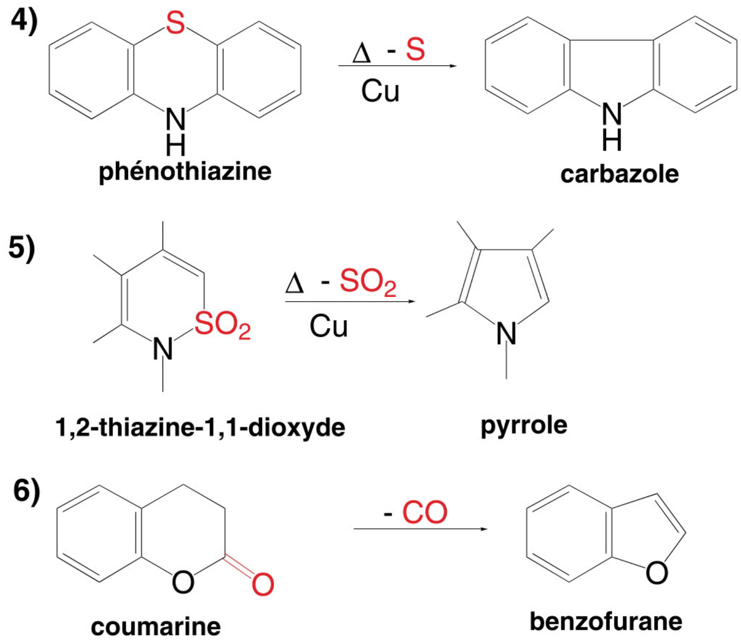


Schéma 11.18

Par ailleurs, le chauffage de la coumarine (**6**) à très haute température permet l'extrusion de CO ce qui fournit le benzofurane.

Enfin, les dérivés 4,4-disubstitués du 2,2-diphényl-1,3-oxathiolan-5-one (schéma 11.19) chauffés en présence de *tris*(diéthylamino)phosphine éliminent à la fois S et CO_2, par une double réaction d'extrusion, conduisant à des dérivés du 1,1-diphényléthène.

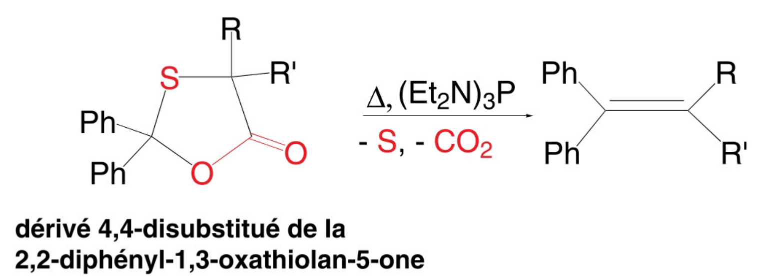


Schéma 11.19

11.8 Exemples de réactions d'éliminations

11.8.1 – Formations de doubles ou triples liaisons carbonées par retrait de HY

11.8.1a – Déshydratation des alcools en milieu acide

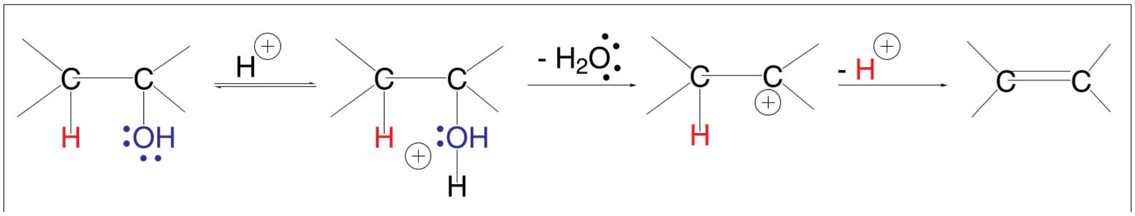


Schéma 11.20

En présence d'acides, comme H_2SO_4 ou H_3PO_4, les alcools sont déshydratés pour former des alcènes. Le groupe hydroxy est d'abord protoné. L'eau est éliminée en libérant un carbocation. Ce dernier perd un proton porté par le C_β ce qui conduit à l'alcène. Il est probable que dans le cas de l'acide sulfurique, un ester inorganique soit un intermédiaire dans cette réaction, ce qui n'empêche pas le mécanisme E1 d'avoir lieu. La règle de *Saytzev* est respectée.

La déshydratation des alcools peut aussi résulter d'une élimination en phase vapeur sur l'alumine, Al_2O_3 : le mécanisme en est mal connu. L'élimination suit la règle de *Saytzev*. Par contre, si l'oxyde de thorium remplace l'alumine, c'est la règle d'*Hofmann* qui s'applique.

11.8.1b – Déshydrohalogénation

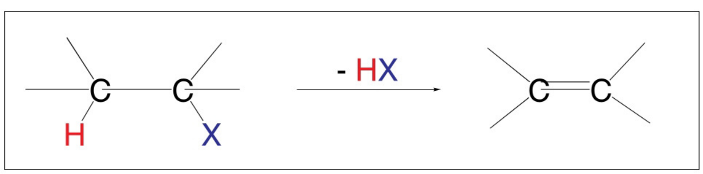


Schéma 11.21

La déshydrohalogénation des halogénures d'alkyles est une réaction très classique pour la préparation des alcènes (schéma 11.21). Selon les conditions de la réaction, plusieurs mécanismes sont possibles. En présence d'une base comme la potasse alcoolique, le mécanisme E2, stéréospécifique, est nettement prépondérant par rapport à E1.

D'autres bases ont été utilisées comme les alcoolates ou les amidures, mais aussi les amines et certaines amidines, comme le DBN et le DBU (figure 11.3).

La facilité de la réaction est souvent fonction des halogénures : RI > RBr > RCl > RF. Pour les trois premiers, la réaction suit la règle de *Saytzev*, mais pour le fluor, celle d'*Hofmann*. Cette dernière s'applique aussi lorsqu'une base volumineuse est utilisée, par exemple, le *t*-butylate de potassium dans le *t*-butanol.

La réaction de déshydrohalogénation peut être effectuée, par chauffage, sans catalyseur, autour de 400 °C. Dans ce cas, le mécanisme peut être intramoléculaire Ei (mécanisme avec état de transition à 4 centres) ou (et) radicalaire.

Lorsque la déshydrohalogénation est réalisée sur des *gem-* ou *vic*-dihalogénoalcanes, elle conduit aux alcynes correspondants, à côté de faibles quantités d'allène si la structure du substrat le permet. Il en est de même des halogénoalcènes -CH=C(Cl)-. Dans la plupart des cas, si la base est alcaline ou un alcoolate, l'alcyne est interne, car la plus stable thermodynamiquement (schéma 11.22).

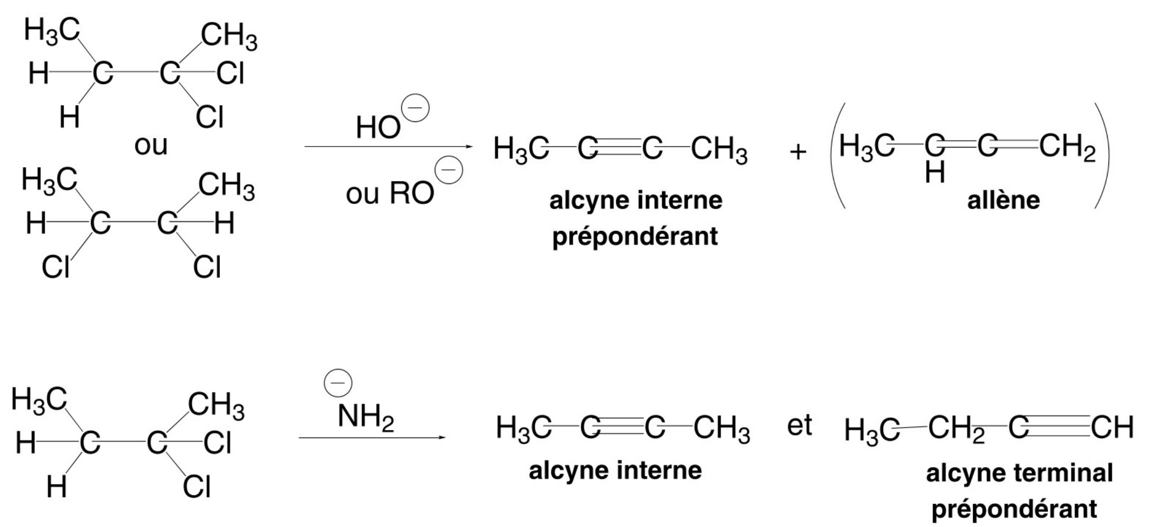


Schéma 11.22

Par contre avec une base forte comme l'amidure de sodium capable de former un sel de l'alcyne, l'équilibre entre formation d'alcyne terminal et d'alcyne interne est déplacé vers l'alcyne terminal en raison de la facilité de formation du sel de ce dernier.

Les chlorures d'acides possèdant un $C_\alpha H$, mis en présence d'amines tertiaires, conduisent aux cétènes correspondants (schéma 11.23).

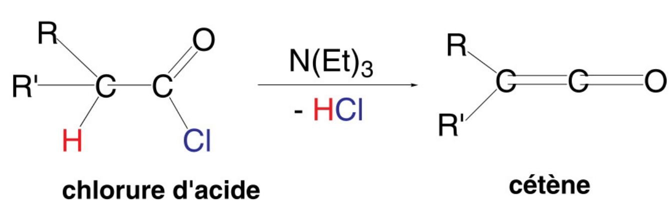


Schéma 11.23

11.8.1c – Décomposition des tosylates et autres esters d'acides sulfoniques

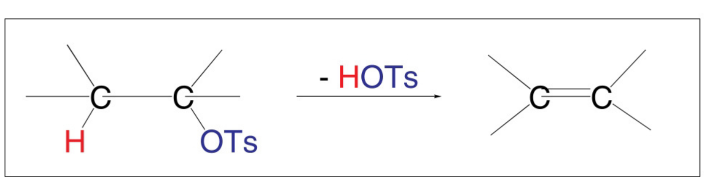


Schéma 11.24

Les tosylates d'alkyles et d'autres esters d'acides sulfoniques sont décomposés en présence d'hydroxydes alcalins en solution, en produisant des alcènes (schéma 11.24). La substitution, à côté de l'élimination, est une réaction secondaire. Certains réactifs comme l'oxalate de bis (tétra-*n*-butylammonium) permettent de l'éviter. Selon les conditions de la réaction, les mécanismes E1 et E2 sont possibles.

11.8.1d – Dégradation des hydroxydes d'ammonium quaternaires ou élimination d'*Hofmann*

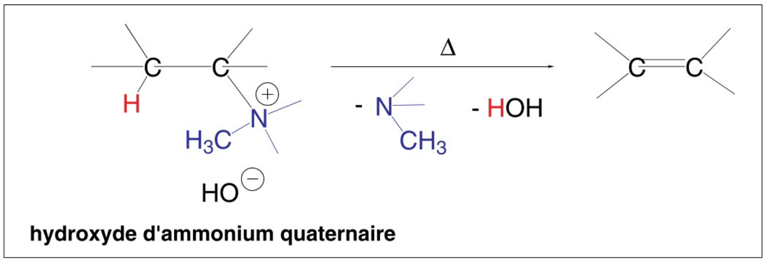


Schéma 11.25

L'alkylation dite ***exhaustive*** des amines (en présence d'un excès de réactif alkylant) conduit à des sels d'ammonium quaternaires. Ce sont des composés instables, et en présence de base forte, un alcène est formé (schéma 11.25). Comme cela a déjà été mentionné (§ 11.2), l'hydrogène de C_β**H** le plus acide est celui qui est attaqué par la base. Le mécanisme est généralement E2 fournissant généralement l'alcène le moins substitué selon la **règle d'*Hofmann***, sauf si le groupe amino est lié à un cyclohexane. Dans ce dernier cas, le produit formé suit la règle de *Saytzev*.

À l'état de transition E2, l'azote, le carbone substitué par l'azote, le carbone le moins substitué, un de ses hydrogènes (s'il en possède plusieurs) et l'oxygène de OH sont situés approximativement dans un même plan.

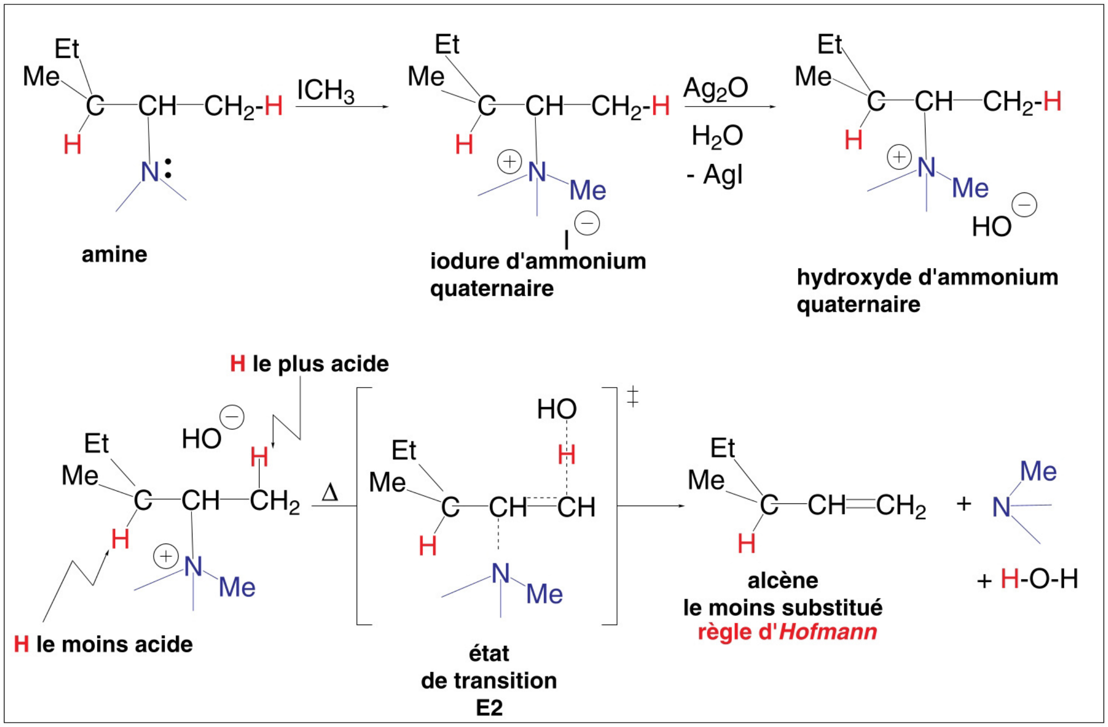


Schéma 11.26

Pratiquement, la réaction d'élimination d'*Hofmann* s'effectue de la manière suivante (schéma 11.26) : l'amine primaire, secondaire ou tertiaire est traitée par un excès d'iodure de méthyle, et un iodure d'ammonium quaternaire en résulte. L'addition d'oxyde d'argent humide permet l'échange de l'anion iodure par l'anion hydroxyde, ce qui fournit l'hydroxyde d'ammonium quaternaire. La solution aqueuse ou alcoolique de ce composé est ensuite distillée sous vide. Lorsque les solvants sont évaporés, le résidu est chauffé entre 100 et 200 °C pour que l'élimination ait lieu.

Cette réaction n'a qu'un faible intérêt pour la synthèse d'alcènes, toutefois, elle a été très utilisée au début du XXe siècle pour déterminer les structures complexes de composés aminés d'origine naturelle, les alcaloïdes, par l'identification des composés de dégradation, de faibles masses moléculaires, faciles à définir, formés par cette réaction.

Lorsque l'amine est très encombrée, il est possible que la base HO^- attaque non pas C_β**H** mais plutôt l'un des groupes méthyles portés par l'azote (schéma 11.27) : un ylure est alors formé. Il conduit, par un mécanisme Ei à 5 centres, à la formation d'un alcène.

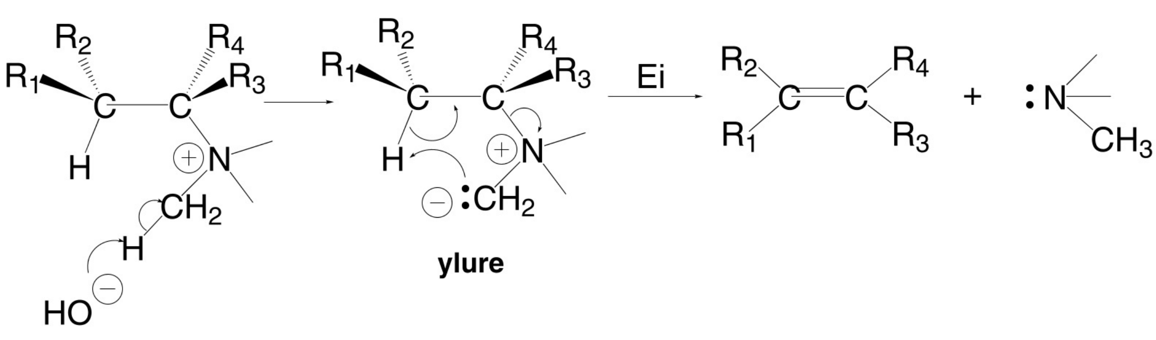


Schéma 11.27

Le même mécanisme Ei a lieu lorsqu'un halogénure d'ammonium quaternaire dont l'un des substituants de l'azote possède un $C_\alpha\mathbf{H}$ est chauffé en présence d'une base très forte comme le phényllithium ou l'amidure de potassium dans l'ammoniac liquide (schéma 11.28).

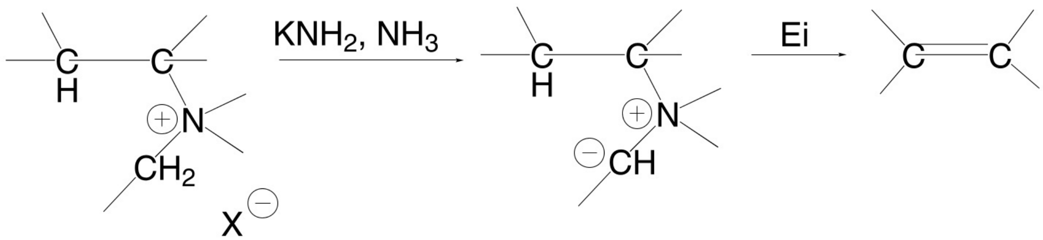


Schéma 11.28

Les composés analogues aux hydroxydes d'ammonium quaternaires, les hydroxydes de sulfonium donnent lieu aux mêmes réactions avec formation d'alcènes par les mécanismes E2 et Ei indiqués précédemment (schéma 11.29).

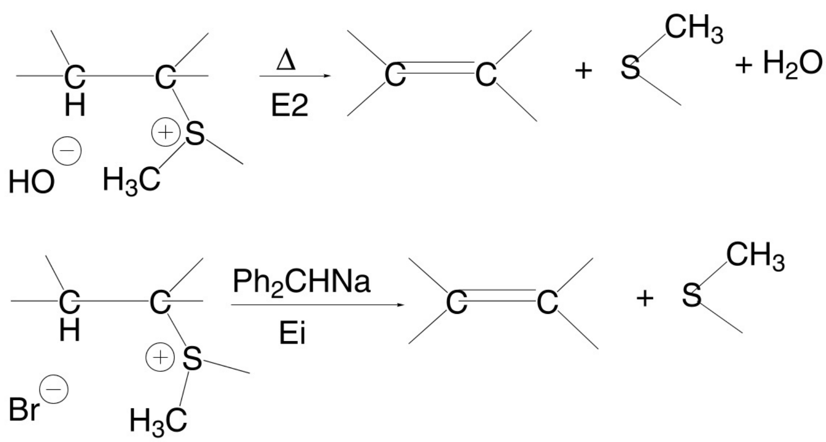


Schéma 11.29

Des alcynes peuvent être obtenus par une double réaction d'élimination d'*Hofmann* (schéma 11.30).

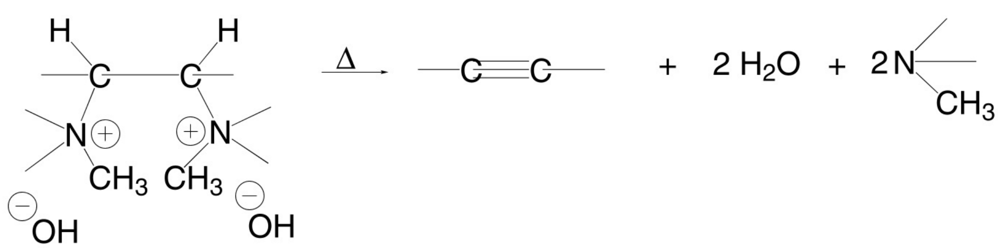


Schéma 11.30

11.8.1e – Pyrolyse des oxydes d'amines (réaction de *Cope*)

(À ne pas confondre avec le réarrangement de *Cope* qui s'applique à des 1,5-diènes (§ 14.8.2a).

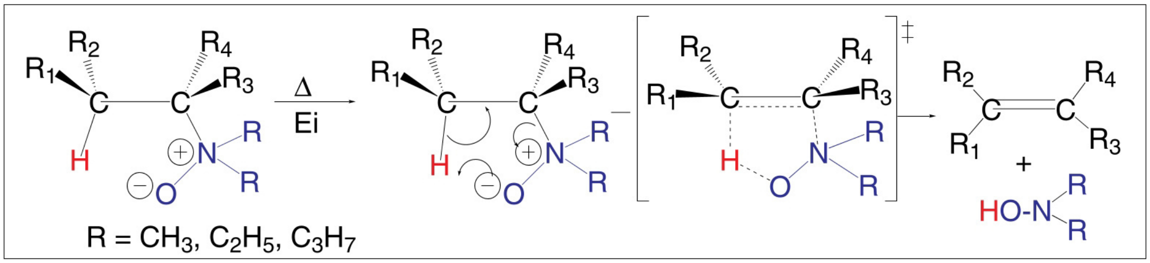


Schéma 11.31

Le chauffage autour de 100 °C des oxydes d'amines tertiaires avec formation d'alcènes et d'hydroxylamine dont la réaction et le mécanisme sont donnés dans le schéma 11.31, est une réaction qui présente l'un des plus hauts pourcentages de stéréosélectivité *syn*. La **réaction de *Cope*** (1949), est donc d'une très grande utilité en synthèse. La température peu élevée de l'élimination évite des réarrangements qui ont lieu à plus haute température. L'hydroxylamine n'est pas isolée car elle est oxydée par un oxydant doux ajouté à l'oxyde d'amine.

Le *N*-oxyde d'amine est obtenu en traitant l'amine par le peroxyde d'hydrogène ou un peroxyacide. Lorsque l'amine est très encombrée, cette réaction peut être suivie immédiatement à 20 °C de l'élimination. L'isomérisation du *N*-oxyde en hydroxylamines *O*-substituées est possible et représente une réaction secondaire gênante.

11.8.1f – Pyrolyse des esters d'acides carboxyliques

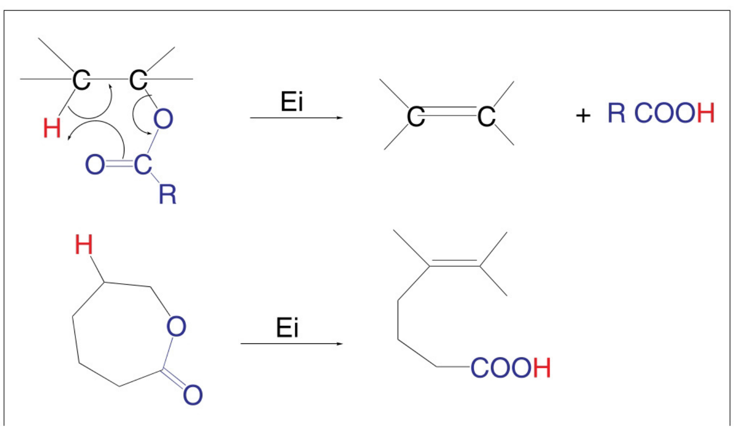


Schéma 11.32

Les esters d'acides carboxyliques formés à partir d'alcools possèdant C_β**H** sont pyrolysés à des températures supérieures à 300 °C (en phase gazeuse), et fournissent chacun un alcène (équivalent à la déshydratation de l'alcool) et un acide. C'est une excellente méthode de préparation des alcènes et il existe peu de réactions d'isomérisation ou de réarrangement. Les lactones dont les cycles sont supérieurs à 6 chaînons conduisent à des acides insaturés, avec ouverture du cycle (schéma 11.32).

11.8.1g – Pyrolyse des xanthates de méthyle (réaction de *Chugaev* ou *Tchugaev*)

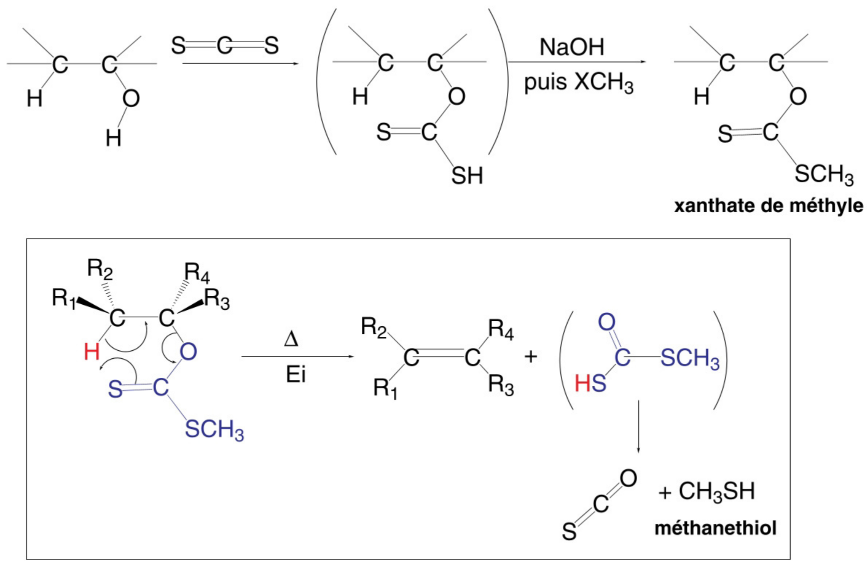


Schéma 11.33

Les alcools réagissent avec le sulfure de carbone en présence d'hydroxyde alcalin (ou K, $NaNH_2$, NaH) pour former un xanthate de sodium. Par addition d'un halogénure de méthyle, un xanthate de méthyle est obtenu. Son chauffage entre 110 et 210 °C, température inférieure à la décomposition des esters d'acides aliphatiques, dans un solvant non polaire ou à sec, fournit un alcène (schéma 11.33). C'est la **réaction de *Chugaev*** (1899).

La facilité de la réaction dépend de la nature de l'alcool : tertiaire > secondaire > primaire. En raison de la température peu élevée de l'élimination, peu de réarrangements sont possibles ainsi que d'isomérisations. Le problème principal de cette réaction est lié à la présence de dérivés soufrés qui contaminent l'alcène, difficiles à éliminer.

11.8.1h – Pyrolyse des sulfones

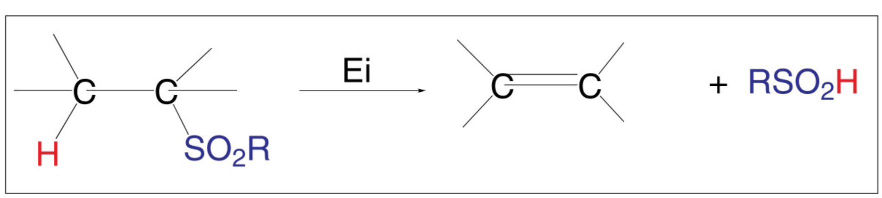


Schéma 11.34

Les sulfones qui possèdent un $C_\beta H$ produisent par pyrolyse des alcènes selon un mécanisme Ei (schéma 11.34).

11.8.1i – Pyrolyse des composés organométalliques

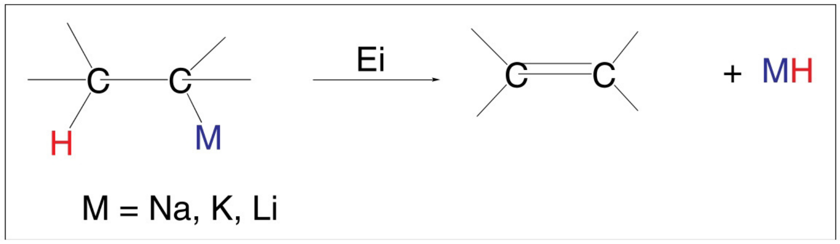


Schéma 11.35

Les composés organométalliques, sodés, potassés, lithiés et organomagnésiens, lorsqu'ils sont chauffés, produisent des alcènes s'il existe un $C_\beta H$ (schéma 11.35). Il est vraisemblable que le mécanisme impliqué soit Ei.

11.8.1j – Réaction de rétro-*Michaël*

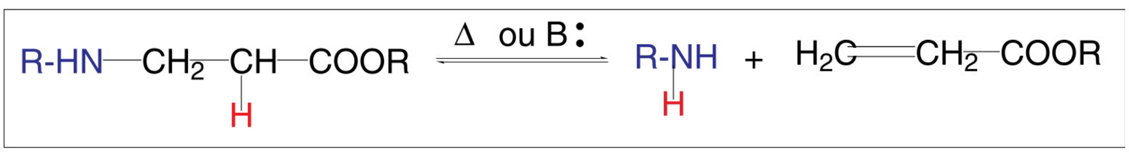


Schéma 11.36

La réaction de *Michaël* (§ 9.2) est une réaction de réactifs nucléophiles sur les doubles et triples liaisons carbone-carbone liées à un groupe électroattracteur. **Elle est équilibrée.** Par chauffage de l'adduit formé par cette réaction, les deux molécules à l'origine de l'adduit sont obtenues (schéma 11.36).

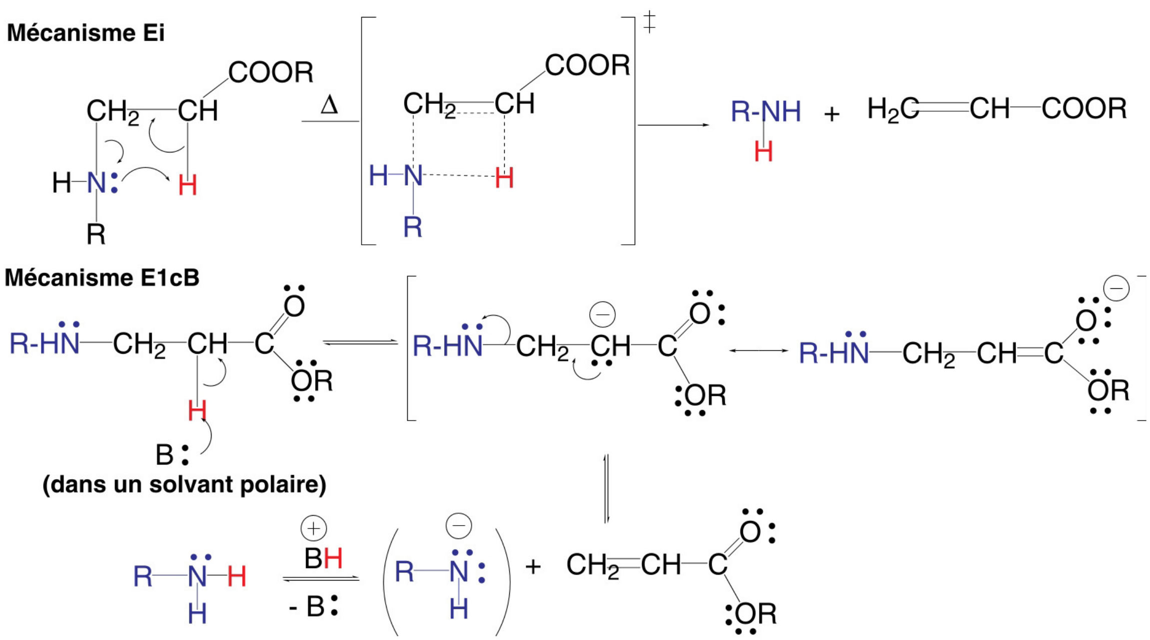


Schéma 11.37

La réaction est souvent facilitée par la présence d'une base. Les mécanismes impliqués (schéma 11.37) sont Ei (état de transition à quatre centres), et E1cB, en présence d'une base (attaque de CH en α du groupe COOR dans l'exemple présenté).

11.8.2 – Formation de doubles ou triples liaisons carbone-carbone par élimination de deux atomes ou groupes portés par ces carbones

11.8.2a – Déshalogénation de dihalogénures vicinaux ou géminés

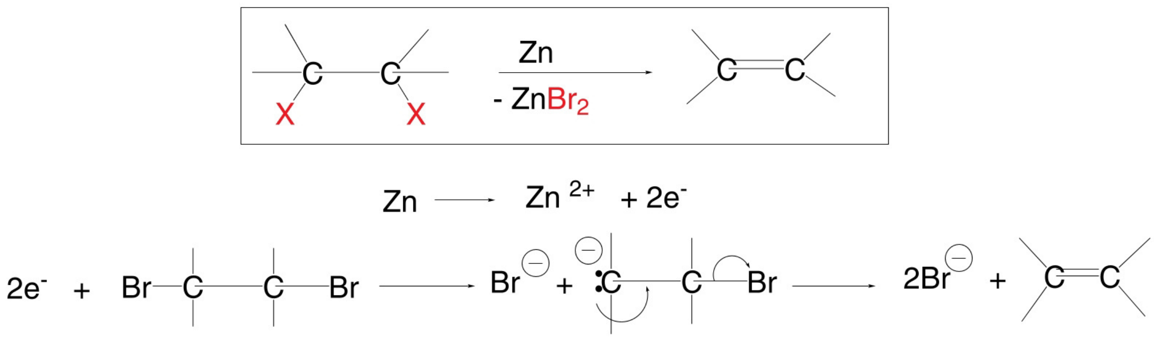


Schéma 11.38

Si les dihalogénures vicinaux sont obtenus par addition d'halogènes sur les doubles liaisons, le retrait de ces halogènes (sauf le fluor) par certains réactifs comme le magnésium, le zinc, la phénylhydrazine, le sodium dans l'ammoniac liquide, ou le sulfure de sodium dans le diméthylformamide (DMF), parmi d'autres. Les mécanismes impliqués sont divers et peuvent faire intervenir toutes les entités réactives y compris les radicaux. Dans le cas du zinc, un mécanisme a été proposé (schéma 11.38).

L'utilisation d'ions iodures conduit à un résultat semblable selon le mécanisme, proche, mais inverse de celui de l'addition du brome sur les alcènes qui fait intervenir un ion ponté. Il est donné dans le schéma 11.39.

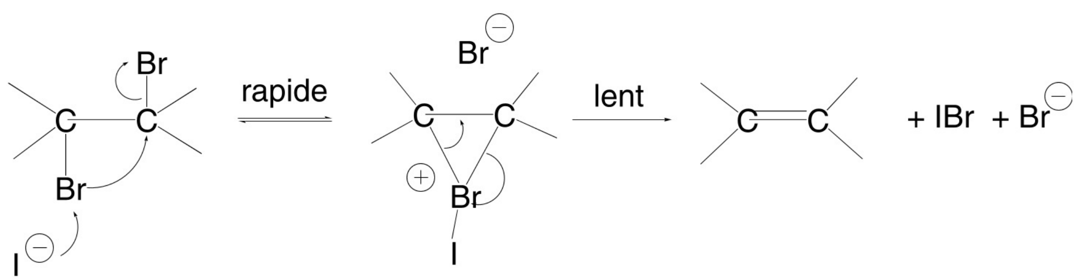


Schéma 11.39

Lorsque le composé traité par le zinc dans le méthanol est un 1,1-dihalogénure, la double liaison est terminale (schéma 11.40 (**A**)). Par contre, l'action du sodium dans l'éther conduit à un alcène symétrique à partir de deux molécules de composé bromé

(**B**) : c'est en partie une extension de la réaction de *Wurtz* qui permet l'allongement de la chaîne carbonée.

La réaction est utilisée aussi pour obtenir des alcynes à partir de >C(X)=C(X)<, et de -C(X$_2$)-C(X$_2$)- (**C**).

Les diènes conjugués, >C=C(R)-C(R)=C<, résultent de cette réaction appliquée aux composés de la forme, >C(Br)-C(R)=C(R)-C(Br)<, selon une élimination 1,4 (**D**).

L'allène, CH_2=C=CH_2, est obtenu à partir du 2,3-dibromopropène qui provient de la débromhydratation du 1,2,3-tribromopropane par la potasse solide à chaud (**E**).

Enfin, les cumulènes résultent d'une élimination-1,4 appliquée à des alcynes, X-C-C≡C-C-X : par exemple le butatriène (cumulène) résulte de l'action du zinc sur le 1,4-dibromobut-2-yne (**F**).

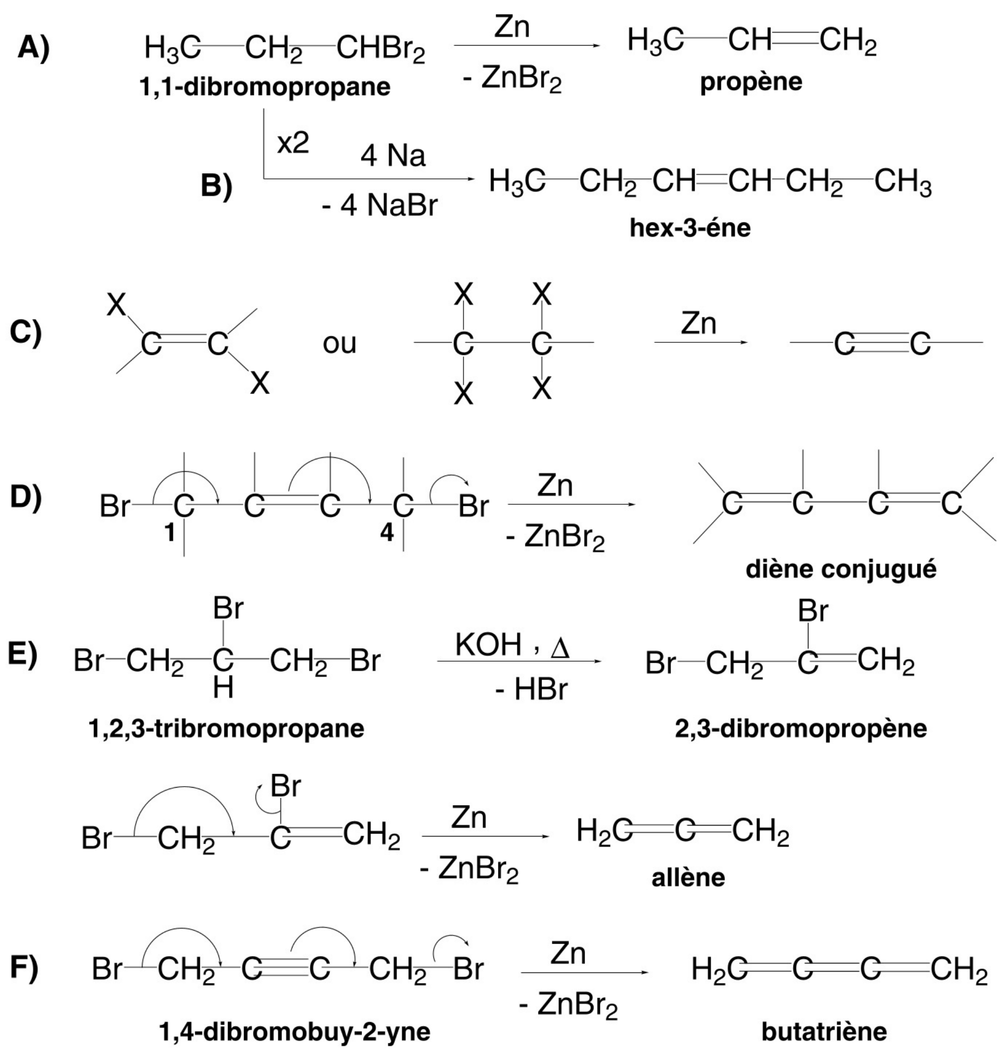


Schéma 11.40

L'action du zinc sur les chlorures d'acides α-halogénés n'ayant pas d'hydrogène comme substituant de C_β fournit les cétènes correspondants. Le zinc peut être remplacé par la triphénylphosphine (schéma 11.41).

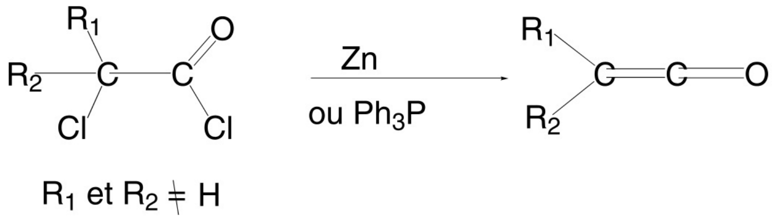


Schéma 11.41

La **réaction de *Wurtz*** (1855) consiste à créer une liaison entre deux carbones substitués par un halogène. Ce couplage de deux molécules d'halogénures d'alkyles RX sous l'action du sodium, mais aussi d'autres métaux comme le zinc, le cuivre, l'argent, conduit à un alcane R-R. Lorsque la réaction est effectuée avec deux halogénures, l'un aliphatique et l'autre aromatique, la réaction est appelée *Wurtz-Fittig*.

$$\mathrm{RX} \xrightarrow[\mathrm{-\,MX}]{\mathrm{2M}} \mathrm{RM} \xrightarrow[\mathrm{-\,MX}]{\mathrm{RX}} \mathrm{R\text{-}R}$$

Schéma 11.42

C'est une substitution nucléophile aliphatique (schéma 11.42). Il se forme d'abord un composé organométallique RM par réaction entre RX et le métal par échange entre X et M, qui est suivie par l'attaque de RM par une nouvelle molécule RX, ce qui conduit à R-R et MX.

11.8.2b – À partir des éthers, thioéthers, amines, alcools et acétals β-halogénés (réaction de *Boord*)

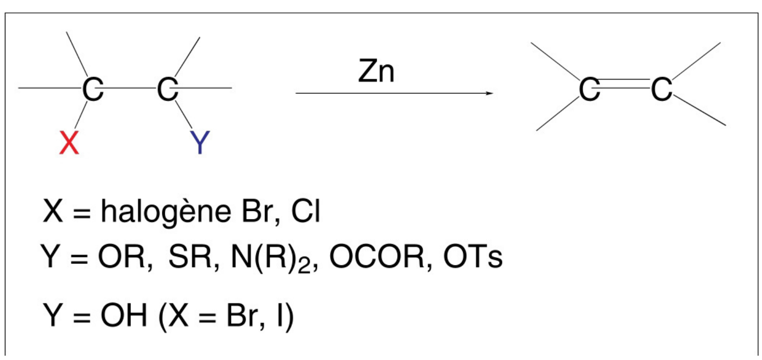


Schéma 11.43

À l'origine, la **réaction de *Boord*** (1930), consiste à préparer un éther α-chloré par addition de HCl et d'alcool (schéma 11.44) sur un aldéhyde possèdant $C_\alpha H_2$ lequel est ensuite bromé ce qui conduit à un éther α,β-dibromé (**1a**). Ce dernier peut aussi être

obtenu par bromation d'un éther vinylique (**2**). Par action d'un organomagnésien, seul le brome en position α est substitué par le groupe apporté par ce réactif ce qui fournit un éther β-bromé (**1b**). En présence de poudre de zinc à chaud, un alcène est produit. Cette réaction de préparation des alcènes permet d'obtenir des composés exempts d'isomères contrairement à la méthode de déshalogénation.

1a) $R\text{-}CH_2\text{-}CHO + HCl + EtOH \longrightarrow R\text{-}CH_2\text{-}CHCl\text{-}OEt \xrightarrow{Br_2} RCHBr\text{-}CH(Br)\text{-}OEt$

1b) $R\text{-}CHBr\text{-}CH(Br)\text{-}OEt \xrightarrow{R'MgX} RCHBr\text{-}CH(R')\text{-}OEt \xrightarrow{Zn\ ,\ C_4H_9OH} RCH{=}CHR'$

2) $RCH_2{=}CHOR' \xrightarrow{Br_2} RCHBr\text{-}CH(Br)OR' \xrightarrow{R'MgX} RCHBr\text{-}CH(R'')OR' \xrightarrow{Zn} RCH{=}CHR'$

Schéma 11.44

On peut aussi obtenir des alcènes trisubstitués par cette méthode : dans ce cas, un éther β-bromé est d'abord déshydrobromé par action de la potasse. L'éther vinylique qui en résulte est alors bromé. Le composé dibromé obtenu est mis en présence d'un organomagnésien ce qui fournit un éther β-bromé trisubstitué qui, par action du zinc dans le butanol à l'ébullition, fournit l'alcène trisubstitué (schéma 11.45).

$$RCH(Br)\text{-}CH(R')\text{-}OEt \xrightarrow[EtOH]{KOH} RCH{=}C(R')\text{-}OEt \xrightarrow{Br_2} RCHBr\text{-}C(R')(Br)\text{-}OEt$$

$$RCHBr\text{-}C(R')(Br)\text{-}OEt \xrightarrow{R''MgX} RCHBr\text{-}C(R')(R'')\text{-}OEt \xrightarrow[BuOH]{Zn} RCH{=}C(R')(R'')$$

Schéma 11.45

L'élimination n'est pas stéréospécifique. Un mécanisme E1cB a été proposé.

Le zinc peut être remplacé par le magnésium, le sodium, parmi d'autres réactifs.

Les thioéthers, les amines tertiaires, les tosylates β-halogénés conduisent à des alcènes par cette réaction. Il faut y ajouter les acétals β-halogénés qui sont transformés en éthers vinyliques.

Enfin, les bromhydrines, traitées par l'hydrure de lithium aluminium, en présence de trichlorure de titane, forment un alcène par retrait de Br et OH.

11.8.2c – Conversions des oxiranes, thiiranes et aziridines en oléfines

Les oxiranes ou époxydes, traités par la triphénylphosphine ou le triéthylphosphite, fournissent les oléfines correspondantes.

Le mécanisme débute par une substitution nucléophile S_N2 accompagnée de l'inversion de configuration du carbone attaqué : une bétaïne en résulte. Une rotation autour de la liaison qui unit les deux carbones centraux est ensuite nécessaire pour former un hétérocycle, un oxaphosphacyclobutane ou oxaphosphétane, ce qui inverse les positions

des groupes R_3 et R_4 par rapport à leurs positions relatives de départ vis-à-vis des groupes R_1 et R_2. Par un mécanisme péricyclique, l'élimination d'oxyde de triphénylphosphine conduit à l'alcène (schéma 11.46). Si cette élimination est *syn,* l'ensemble du mécanisme correspond en fait à l'équivalent d'une élimination *anti*, en raison de la rotation autour des carbones centraux dans la seconde phase du mécanisme.

Selon des études récentes, le passage par l'oxaphosphétane n'aurait pas lieu. La réaction se ferait directement à partir de la bétaïne par une élimination concertée à quatre centres.

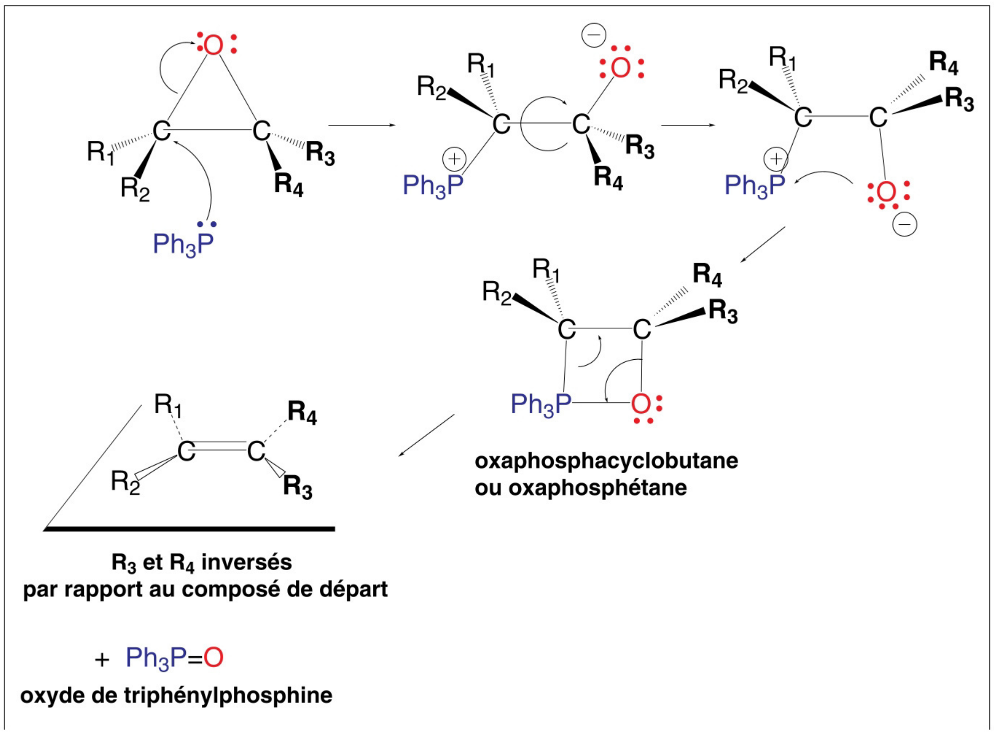


Schéma 11.46

Les thiiranes en présence de triéthylphosphite donnent lieu à une réaction équivalente à celle des oxiranes (schéma 11.47), mais le résultat de « l'élimination » est *syn* ce qui laisse supposer un autre mécanisme. Il s'expliquerait par une attaque du phosphite, non pas sur un carbone cyclique, mais sur le soufre en raison de son caractère thiophile.

Les sulfoxydes correspondants ou monoxydes de thiiranes qui résultent de l'action de peroxyacides ou périodate de sodium sur les thiiranes sont décomposés par chauffage en oléfines et monoxyde de soufre (réaction d'extrusion).

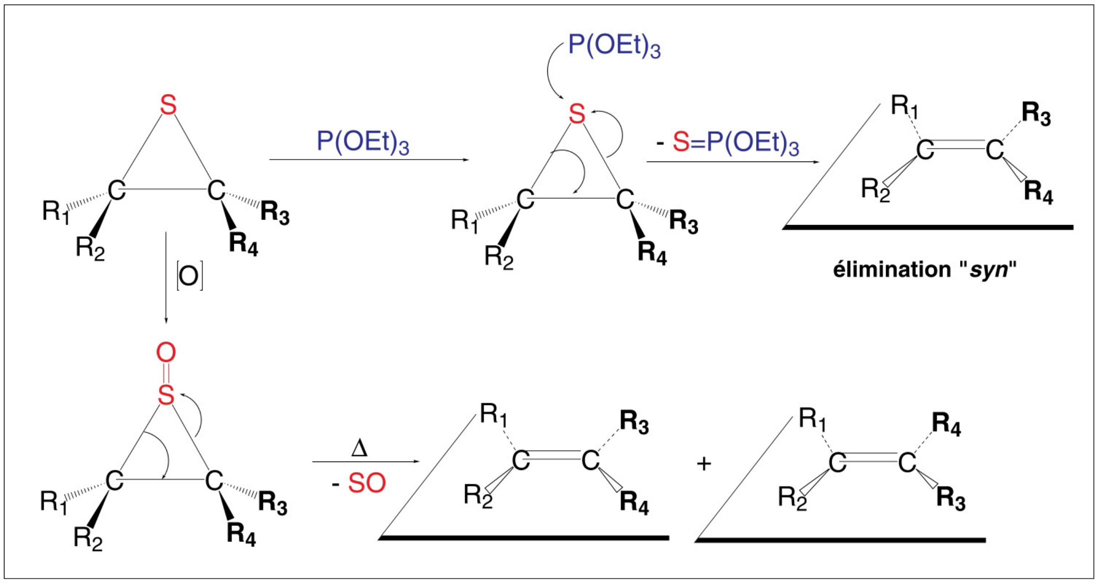


Schéma 11.47

Les aziridines non substituées sur l'azote, produisent des alcènes par action de l'acide nitreux (schéma 11.48). Un dérivé *N*-nitrosé est d'abord formé : la réaction est stéréospécifique puisque les aziridines *cis* donnent des alcènes *cis* et inversement avec les aziridines *trans*.

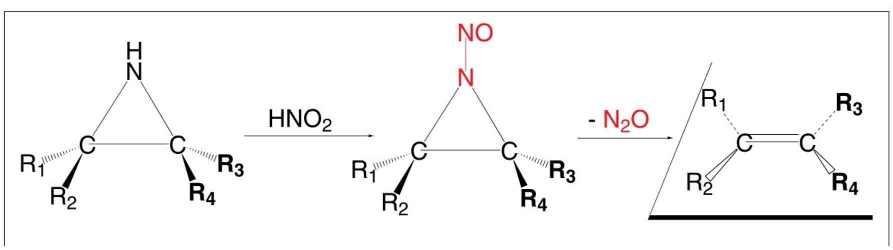


Schéma 11.48

11.8.2d – À partir des sulfones α-halogénées (réaction de *Ramberg-Bäcklund*) via des dioxydes de thiiranes

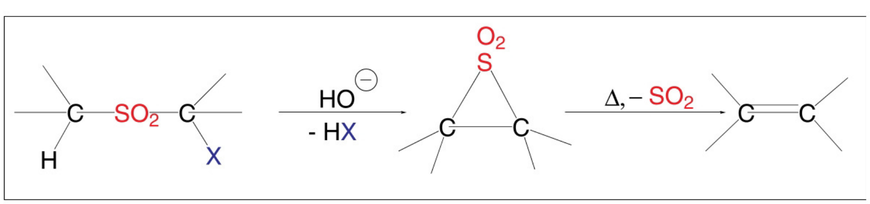


Schéma 11.49

Les dioxydes de thiiranes ou épisulfones ont la propriété de se décomposer sous l'action de la chaleur ou d'une base en produisant des oléfines et en libérant l'anhydride sulfureux (réaction d'extrusion). Un mélange d'alcènes *cis* et *trans* en résulte avec, dans la plupart des cas une prépondérance du composé *cis* sauf si les substituants sont volumineux (schéma 11.49). Ces composés sont des intermédiaires dans la **réaction de *Ramberg-Bäcklund*** (1940) (schéma 11.50). Elle consiste à chauffer une sulfone α-halogénée possédant un groupe $C_\alpha H$, en présence, soit d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse ou dans le dioxane aqueux, soit de phényllithium dans le benzène, soit d'éthanolate dans l'éthanol. La réactivité des halogènes suit l'ordre : I > Br >> Cl. La réaction débute par la formation d'un carbanion issu du retrait du proton de $C_\alpha H$. Une réaction S_N2 intramoléculaire s'ensuit qui conduit à l'épisulfone. Le chauffage libère l'alcène (réaction d'extrusion).

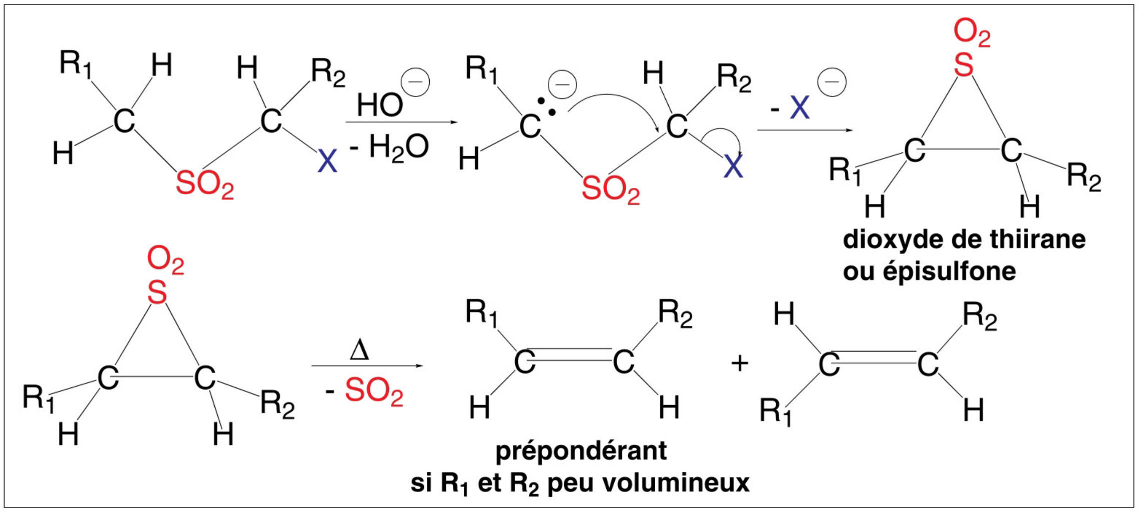


Schéma 11.50

Si le substituant R_2 est COOH, la réaction conduit à des acides α,β-insaturés. Si les sulfones sont α,α-dihalogénées, elles conduisent à des alcynes.

Il est intéressant de remarquer que d'autres hétérocycles monoinsaturés ou diinsaturés comme le 2,5-dihydrothiophène-1,1-dioxyde et le 2,7-dihydrothièpine-1,1-dioxyde ayant un chaînon SO_2 (schéma 11.51) donnent lieu respectivement à des éliminations-1,4 et -1,6 par chauffage, conduisant au butadiène et à l'hexa-1,3,5-triène.

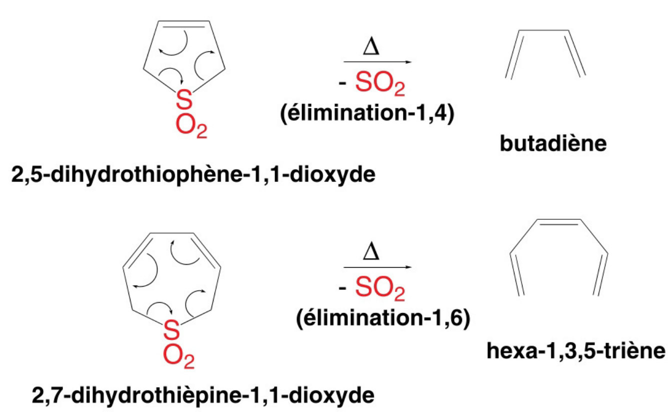


Schéma 11.51

Les réactions de ce type sont dites **chélétropiques,** ce qui signifie que les deux liaisons σ d'un atome du composé entrant en réaction sont brisées (ou établies dans d'autres cas) simultanément.

11.8.2e – À partir de diols vicinaux

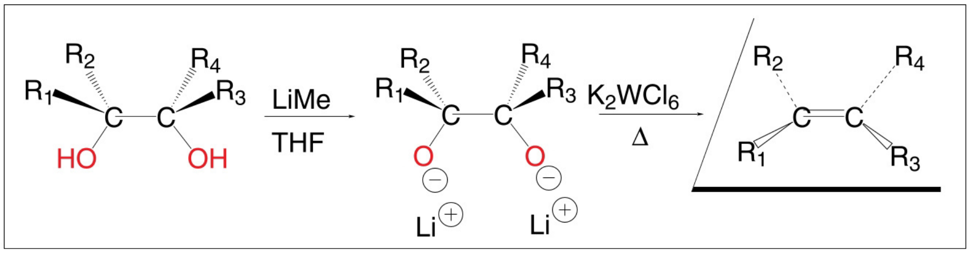


Schéma 11.52

Les deux groupes hydroxy des diols vicinaux peuvent être éliminés pour conduire à des alcènes si les diols sont d'abord traités par le méthyllithium dans le tétrahydrofurane (THF) pour former un double alcoolate, puis par le chlorure de potassium et de tungstène K_2WCl_6. Cette élimination est plutôt *syn.*

L'élimination peut être indirecte. Deux cas sont possibles :

- Le premier consiste à traiter d'abord le diol par la soude et le sulfure de carbone, puis par l'iodure de méthyle, ce qui forme un bis-xanthate, puis à chauffer ce composé avec du tri-*n*-butylstannate dans le toluène (schéma 11.53). Le mécanisme (radicalaire ou ionique) n'est pas clairement établi.

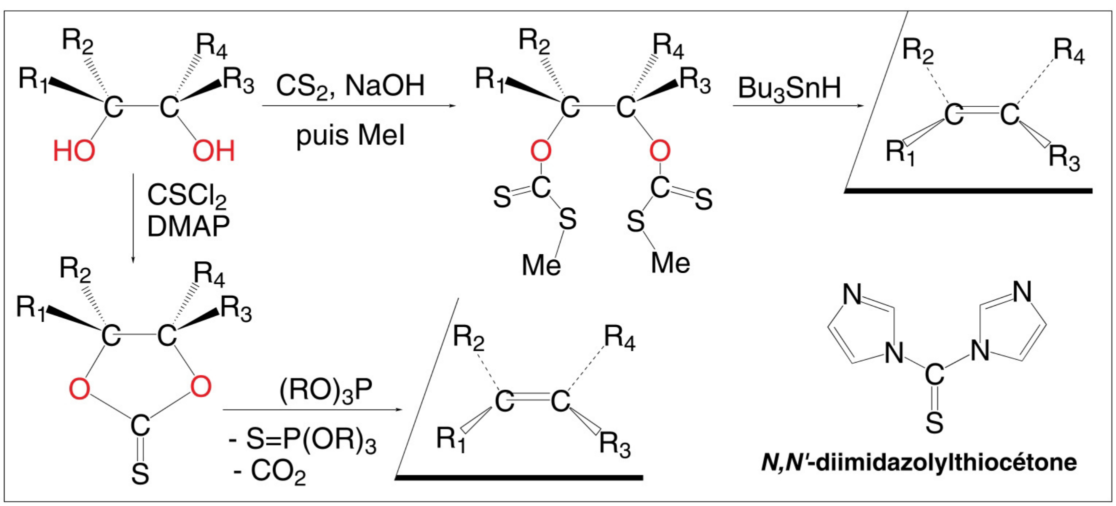


Schéma 11.53

- Le second cas repose sur la préparation d'un thionocarbonate cyclique qui résulte de l'action, soit du thiophosgène (composé très toxique), $CSCl_2$, en présence d'une base, la 4-*N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP), soit de la *N,N*-diimidazolylthiocétone. Ce thiocarbonate cyclique est ensuite chauffé avec un trialkylphosphite, $(RO)_3P$, et l'élimination est stéréospécifique *syn* (**réaction de *Corey-Winter,*** 1963).

11.8.3 – Formation de doubles liaisons C=O

Les réactions d'additions présentées au chapitre 10 (« Additions sur les doubles liaisons >C=O, ...) sont pour la plupart réversibles ce qui correspond, de droite à gauche, à des réactions d'élimination. Leur orientation est liée aux conditions expérimentales.

Il existe aussi certaines réactions dont le mécanisme est péricyclique et qui libèrent des composés cétoniques. Il s'agit, d'une part, de la pyrolyse des éthers allyliques qui possèdent un $C_{\alpha}H$ (schéma 11.54, **1**), et d'autre part, des alcools γ,δ-insaturés, qui fournissent par chauffage, un alcène et un aldéhyde (**2**).

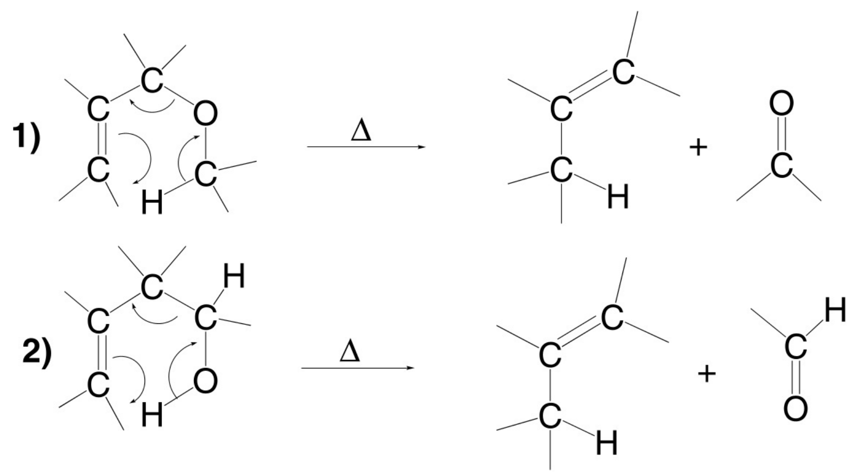


Schéma 11.54

11.8.4 – Formation de triples liaisons C≡N

11.8.4a – À partir d'aldoximes et de leurs dérivés *O*-acylés et *O*-sulfonés

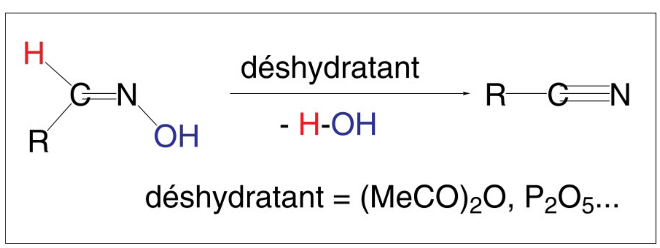


Schéma 11.55

Les aldoximes, plutôt de configuration *anti* ou *E,* traités par l'anhydride acétique ou le pentoxyde de phosphore sont déshydratés pour produire des nitriles (schéma 11.55). C'est une méthode classique de leur synthèse. On peut aussi préparer directement les nitriles en mettant au reflux l'aldéhyde dans l'acide formique avec du chlorhydrate d'hydroxylamine et de l'acétate de sodium. D'autres composés qui réagissent comme des déshydratants à température ordinaire ont été utilisés, comme l'orthoformiate d'éthyle, $HC(OEt)_3$, en milieu acide, le chloroformiate de trichlorométhyle, $ClCOOCCl_3$, l'oxyde de sélénium, SeO_2, l'isocyanate de méthyle, $CH_3N{=}C{=}O$, ou le *N,N'*-carbonyldiimidazole (analogue de la *N,N'*-diimidazolylthiocétone, S est remplacé par O, du schéma 11.53), entre autres.

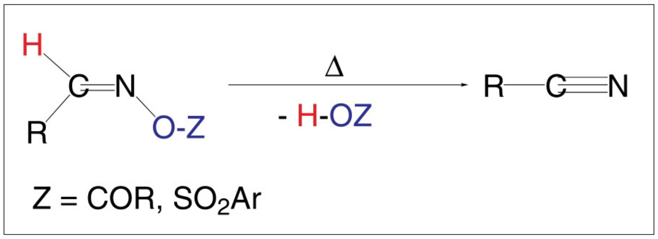


Schéma 11.56

Par ailleurs, la pyrolyse des dérivés d'aldoximes, *O*-acylés, ou *O*-sulfonés produit les nitriles correspondants (schéma 11.56).

11.8.4b – À partir de certaines cétoximes

Cette réaction parfois appelée **fragmentation de *Beckmann***, (schéma 11.57 **est une réaction secondaire** du réarrangement de *Beckmann* (§ 14.3.5) qui, en traitant un oxime (R)(R')C=NOH avec du pentachlorure ou trichlorure de phosphore, PCl_5, PCl_3, le chlorure de tosyle, *p*-$MeC_6H_4SO_2Cl$, le chlorure de thionyle, $SOCl_2$, l'anhydride sulfurique, SO_3, un acide fort comme l'acide sulfurique ou un acide de *Lewis* comme BF_3, le transforme en amide secondaire R'-CO-NH-R.

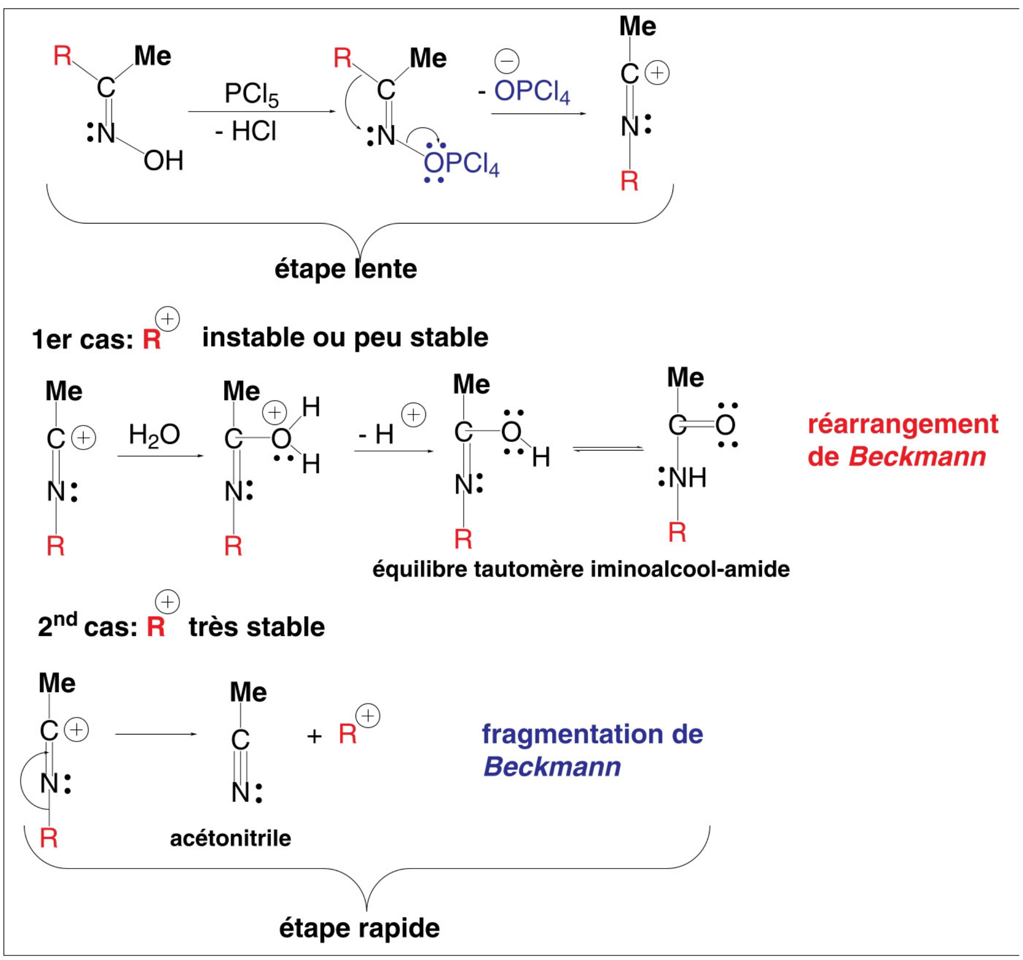


Schéma 11.57

Si le groupe migrant R (généralement en position *anti* par rapport à O-H) peut devenir un carbocation stable comme $(Ph)_2CH^+$ au cours du mécanisme (schéma 11.58), la réaction de fragmentation sera plus importante que dans le cas inverse. Les deux mécanismes ayant une première étape commune. C'est donc la seconde étape qui est déterminante, bien que la première étape soit lente.

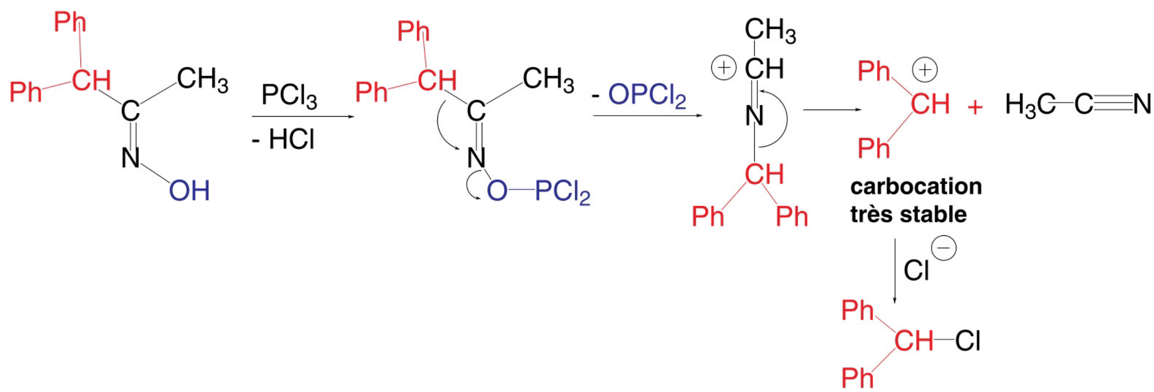


Schéma 11.58

Dans le cas des oximes dérivés de cétones α-hydroxylées, d'éthers β-cétoniques ou d'α-alkylaminocétones (schéma 11.59), en milieu acide ou en présence d'acide de *Lewis*, la fragmentation est privilégiée en raison de la présence d'un doublet libre sur l'hétéroélément (N ou O) ce qui n'est pas le cas des cétoximes ordinaires.

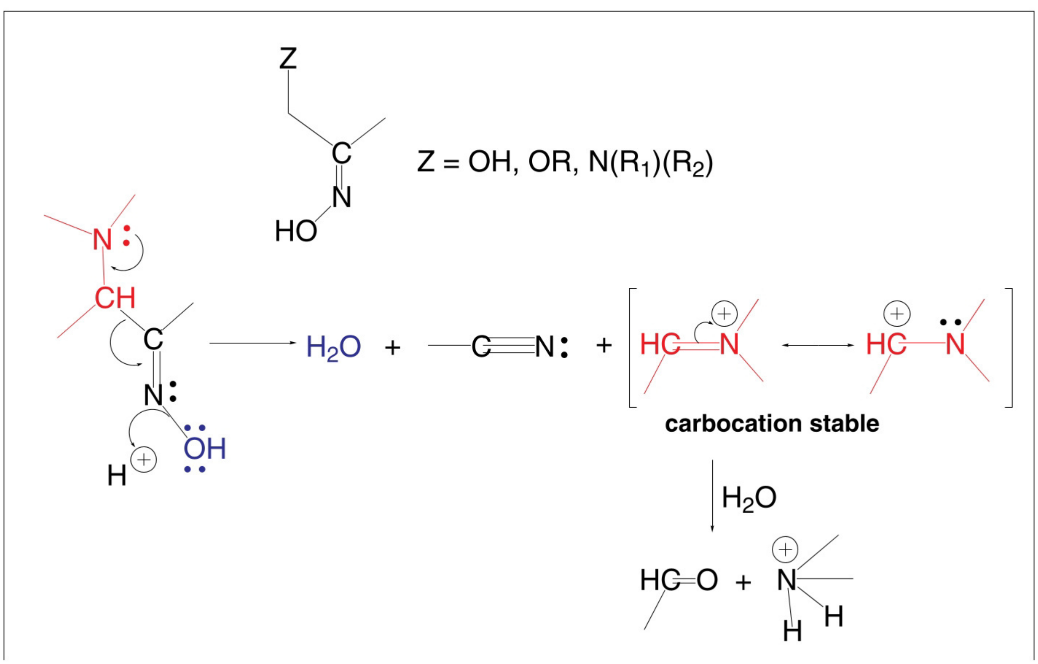


Schéma 11.59

Cette fragmentation s'effectue aussi avec des oximes d'α-dicétones, et d'acides α-cétoniques.

Les cétoximes aliphatiques, traités par l'anhydride acétique, sont simplement *O*-acylés.

11.8.4c – À partir des sels d'hydrazonium quaternaires

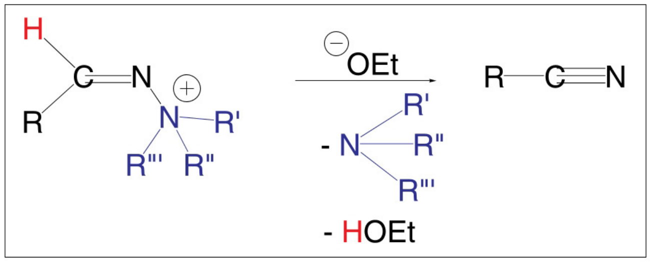


Schéma 11.60

Les hydrazones formées à partir d'aldéhydes et de 1,1-dialkylhydrazines, traitées par un halogénure d'alkyle, produisent des sels d'hydrazonium quaternaires correspondants (schéma 11.60). Sous l'action d'un alcoolate ou d'une base comme le DBU (voir figure 11.3), un mélange de nitrile, d'amine tertiaire et d'alcool est obtenu.

11.8.4d – À partir des amides primaires et secondaires

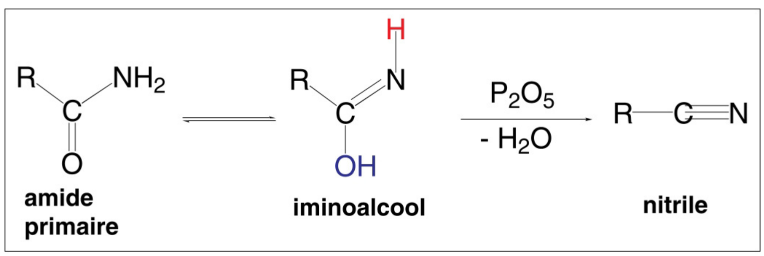


Schéma 11.61

La méthode la plus utilisée pour préparer les nitriles consiste à déshydrater les amides primaires en présence du pentoxyde de phosphore, P_2O_5 (schéma 11.61). On peut aussi utiliser le pentachlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle comme déshydratant.

Cette méthode s'applique aussi à des amides dérivés d'acides aliphatiques de masses moléculaires élevées. Dans l'industrie, on prépare les nitriles en faisant passer un mélange d'ammoniac et d'acide carboxylique sous forme de vapeurs sur de l'alumine Al_2O_3 à 500 °C (schéma 11.62).

$$\mathrm{RCOOH} \;+\; \mathrm{NH_3} \xrightarrow{\Delta} \mathrm{RCOONH_4} \xrightarrow{-\,\mathrm{H_2O}} \mathrm{RCONH_2} \xrightarrow{-\,\mathrm{H_2O}} \mathrm{RCN}$$

Schéma 11.62

Il se forme d'abord un sel d'ammonium qui, ensuite, par deux déshydratations successives, *via* un amide, conduit au nitrile.

Un autre réactif assez souvent employé pour effectuer cette déshydratation est le chlorure de thionyle, $SOCl_2$. Dans ce cas, la réaction s'effectue sur le groupe OH de la forme tautomère iminoalcool de l'amide avec obtention de l'ester, RC(OSOCl)=NH. Le nitrile résulte alors d'une élimination E1 ou E2.

De nombreux autres réactifs comme $POCl_3$, PCl_5, Ph_3P et CCl_4, Cl_3COCl et Et_3N, ont aussi été utilisés.

La **réaction de *von Braun*** (1904) (*) s'applique à des amides secondaires qui sont traités par le pentachlorure de phosphore. Par chauffage, le groupe hydroxy de la forme iminoalcool est substitué par un atome de chlore pour former un iminochlorure. L'élimination d'une molécule d'halogénure d'alkyle par chauffage libère le nitrile (schéma 11.63).

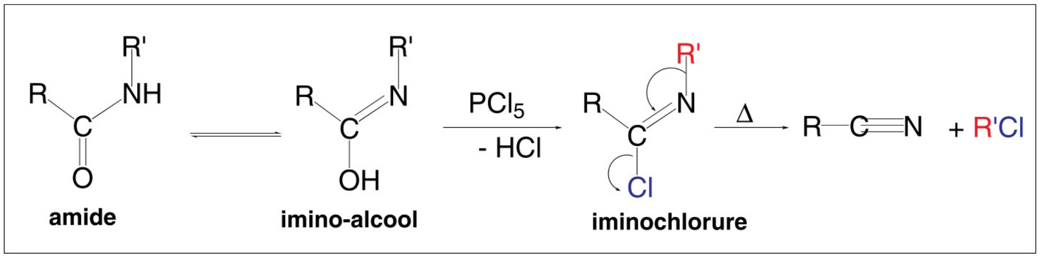


Schéma 11.63

Cette réaction a été appliquée à l'origine pour déterminer les groupes liés à l'azote dans les amines secondaires d'origine naturelle. Celles-ci étaient d'abord traitées avec un chlorure d'acide aromatique (souvent le chlorure de benzoyle), puis l'amide tertiaire ainsi obtenu était soumis à l'action du pentachlorure de phosphore à 150 °C : l'oxygène était ainsi remplacé par deux atomes de chlore avant décomposition en benzonitrile et chlorure d'alkyle (schéma 11.64).

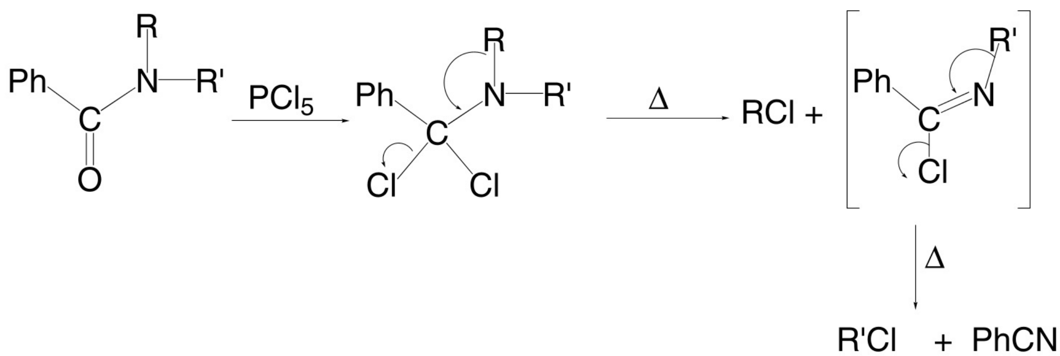


Schéma 11.64

11.8.4e – À partir de *N*-chlorimines

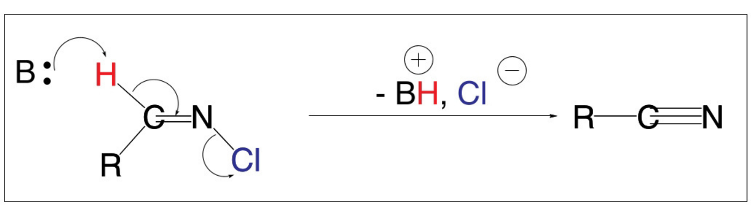


Schéma 11.65

Les *N*-chlorimines traitées par une base forment des nitriles (schéma 11.65).

(*) Cette réaction de *von Braun* ne doit pas être confondue avec celle qui consiste à faire réagir le bromure de cyanogène BrCN sur les amines tertiaires pour former un cyanamide disubstitué (R)(R')NCN et un bromure d'alkyle R''Br.

Chapitre 12

Les réactions d'oxydation

Sommaire :

12.1 Définitions

Le degré d'oxydation ou le nombre d'oxydation, désigne le nombre d'électrons de valence acquis ou cédés par un élément lorsqu'il forme une ou plusieurs liaison(s) avec un ou plusieurs autre(s) élément(s), sachant que les électrons sont attribués aux partenaires les plus électronégatifs. Par exemple, en chimie minérale, le fer à l'état métallique a un degré d'oxydation de 0, mais aussitôt qu'il forme des liaisons avec des halogènes, plus électronégatifs que lui, il peut prendre les degrés d'oxydation +2 dans Fe(II)Cl_2, chlorure ferreux, ou +3 dans Fe(III)Cl_3, chlorure ferrique.

En chimie organique, l'approche est plus délicate car il s'agit en majorité de liaisons covalentes. Dans ce cas, les électrons de liaison sont « affectés » au partenaire **le plus électronégatif** (celui qui prend une charge partielle induite ($-\delta$)). Par exemple, dans une liaison C-H, le carbone est le partenaire le plus électronégatif et « gagne » un électron, une charge partielle négative lui est affectée, tandis que l'hydrogène est affecté d'une charge partielle positive. L'hydrogène ayant un degré d'oxydation de +1 en chimie organique, de 0 dans H_2 et de –1 dans les hydrures métalliques, le carbone dans le méthane, CH_4, aura donc un degré d'oxydation de –4. Par contre, dans le radical $CH_3^{\bullet}$, le carbone ne forme que trois liaisons avec l'hydrogène et son degré d'oxydation devient –3.

Si l'on considère la molécule de chlorure de méthyle, CH_3Cl, le carbone a un degré d'oxydation de 2, car il « gagne » 3 électrons par ses liaisons avec trois hydrogènes, mais en « perd » un dans sa liaison avec le chlore, car cet élément, plus électronégatif que le carbone, a un degré d'oxydation de –1.

Si un carbone est lié à un autre carbone, on considère que les deux carbones ne perdent ni ne gagnent d'électron. Ainsi, dans R-CH_3 où R représente un groupe carboné, le carbone du groupe méthyle a un nombre d'oxydation de –3 résultant des seules liaisons qu'il forme avec les hydrogènes.

Les halogènes X ont toujours un degré d'oxydation de –1, sauf dans la molécule diatomique X_2 où il est égal à zéro.

L'oxygène a un degré d'oxydation de –2, sauf dans OF_2 où il devient +2 en raison de la forte électronégativité du fluor, de –1 dans le peroxyde d'hydrogène H_2O_2, et zéro dans la molécule de dioxygène, O_2. Le groupe OH influe sur le degré d'oxydation du carbone qui lui est lié pour –1 (-2 + 1).

Dans une molécule neutre, la somme algébrique des degrés d'oxydations des différents atomes qui la compose est égale à zéro (par exemple, figure 12.1).

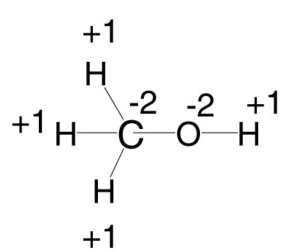


Figure 12.1

Le carbone a un degré d'oxydation qui varie de –4 (le méthane CH_4) à +4 (CO_2 ou CS_2). Entre ces extrêmes, 7 autres possibilités existent avec des exemples qui sont donnés dans le tableau 12.1

degrés d'oxydation du carbone

-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4
CH_4	• CH_3			C (solide)		C=O		CO_2 CS_2
		CH_3-O-H		H_2C=O		HCOOH		
			RCH_2OH		RCH=O		R-COOH	
				(R)(R')CH–OH		(R)(R')C=O		
		H_2C=CH_2	H–C≡C–H					
	R-CH_3	(R)(R')CH_2	(R)(R')(R'')CH	(R)(R')(R'')(R''')C				
		CH_3Cl	RCH_2-Cl	CH_2Cl_2		$HCCl_3$		CCl_4
	CH_3NH_2	RCH_2NH_2		RCH=NH		RCN		
		CH_3SH						

Tableau 12.1

L'oxydation peut être définie en chimie organique, pour une molécule donnée, comme **l'augmentation du degré d'oxydation** d'un ou plusieurs éléments, le plus souvent le carbone (par exemples : CH_4, CH_3OH, HCHO, HCOOH, le passage de l'éthylène CH_2=CH_2 à l'acétylène HC≡CH, ou celui d'un alcool secondaire (R)(R')CH-OH à une cétone (R)(R')C=O, présentés dans le tableau 12.1).

Il existe un nombre très important d'oxydations possibles en chimie organique qui font appel à une très grande variété d'oxydants. Il est donc impossible de les présenter toutes dans un tel ouvrage. Le choix s'est porté sur les plus importantes pour les grandes classes de composés.

12.2 Alcanes

Le permanganate de potassium alcalin et l'acide chromique sont sans effet sur les alcanes à froid. À chaud, ils attaquent les carbures insaturés possèdant un carbone tertiaire pour donner d'abord un alcool (l'*iso*butane $(CH_3)_3CH$ fournit le *t*-butanol $(CH_3)_3C$-OH) puis un mélange d'acides. Ces oxydations se font avec rétention de configuration (schéma 12.1).

La même réaction de formation d'alcools tertiaires peut être effectuée avec l'ozone en présence de silicagel.

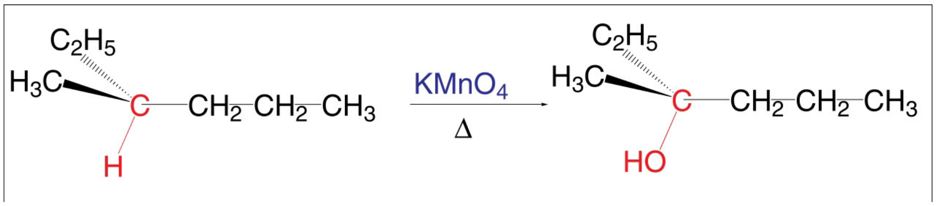


Schéma 12.1

L'oxygène, entre 100 et 160 °C, attaque la chaîne carbonée sur un carbone secondaire avec formation d'acides. C'est une réaction radicalaire complexe faisant intervenir des radicaux alkyles, alkylperoxy, RO-O•, et alcoxy, R-O•. Dans la plupart des cas, l'oxydation par des oxydants métalliques fournit des mélanges d'acides, des acides hydroxylés, des acides insaturés et des dérivés carbonylés...

Il faut aussi noter que certains microorganismes (*Méthylococcus capsulatus*) possèdent des enzymes susceptibles d'oxyder les alcanes en alcools.

12.3 Cyclohexane

Le cyclohexane est oxydé en acide adipique par l'acide nitrique concentré tandis que l'acide sulfurique fumant le transforme en acide benzène-sulfonique. Le cyclohexanol, qui est obtenu par hydrogénation catalytique du phénol en présence de nickel de *Raney,* est oxydé par l'acide nitrique dilué en cyclohexanone. Si l'oxydation est vigoureuse (acide nitrique fumant), on obtient l'acide adipique (schéma 12.2).

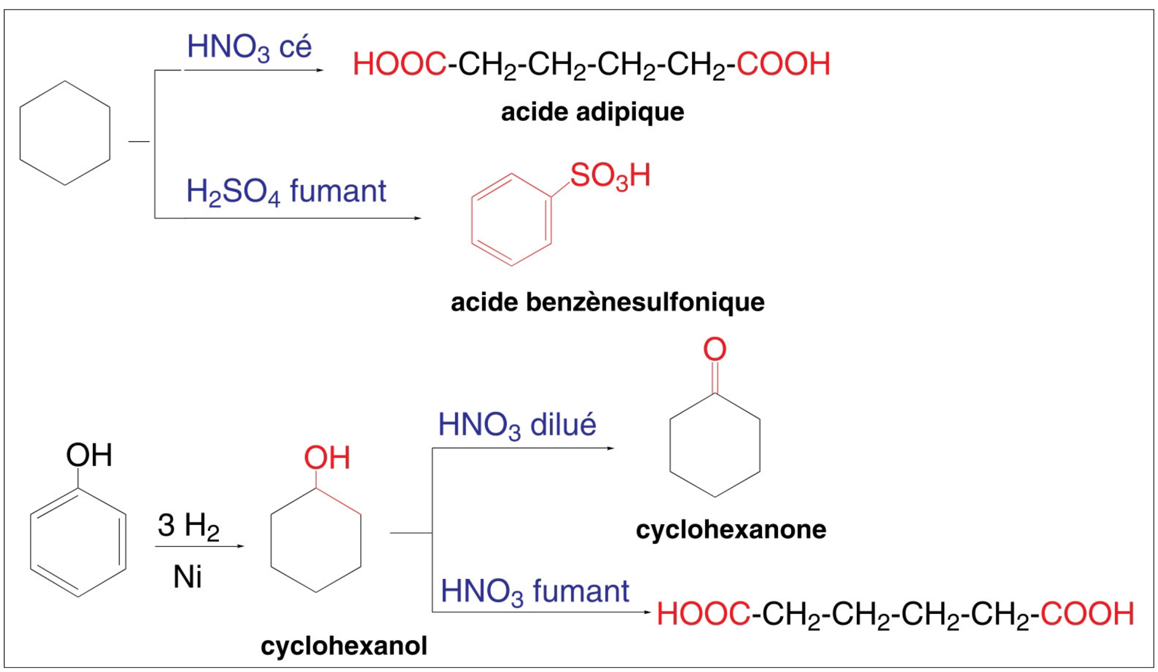


Schéma 12.2

Le cyclohexane substitué ou non par des groupes alkyles peut être déshydrogéné catalytiquement à 300–350 °C par le platine et le palladium en benzène, ce qui correspond à une oxydation. Le mécanisme est vraisemblablement l'inverse de l'hydrogénation. La présence de composés accepteurs d'hydrogène (benzène, acide maléique) permet de réaliser l'aromatisation dans des conditions plus douces. Le cyclohexène peut être déshydrogéné de la même manière, mais il peut l'être aussi par le soufre ou le sélénium avec production de H_2S et H_2Se respectivement (schéma 12.3).

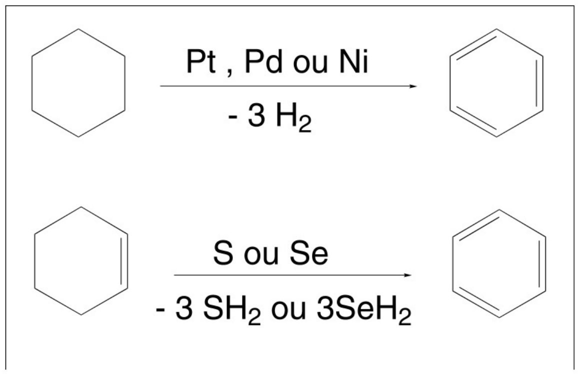


Schéma 12.3

Généralement, les aromatisations sont facilitées si le cycle contient déjà une ou deux doubles liaisons, ou s'il est accolé à un cycle aromatique. S'il existe sur le cycle deux groupes géminés, l'un d'eux migre ou est éliminé (conditions vigoureuses).

Les déshydrogénations peuvent aussi être réalisées par des quinones, composés très oxydants, qui sont réduites en hydroquinones. Il s'agit du DQQ, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, la plus active, et du chloranile, 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone (figure 12.2).

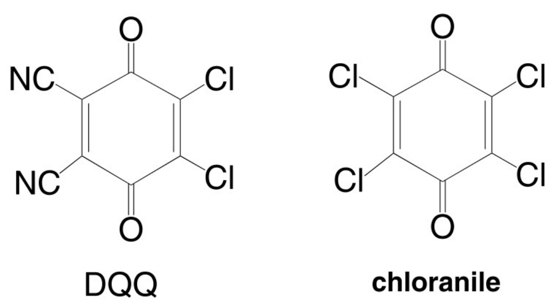


Figure 12.2

Un groupe méthylène du cycle peut être oxydé en cétone. On utilise alors le peroxyde d'hydrogène et un catalyseur, le *bis*(picolinato)fer(II), dans un mélange acide acétique-pyridine. On obtient dans cette réaction un peu de cyclohexanol (5 %) à côté de la cyclohexanone (95 %) (schéma 12.4). Cette réaction est applicable à d'autres cyclanes non substitués.

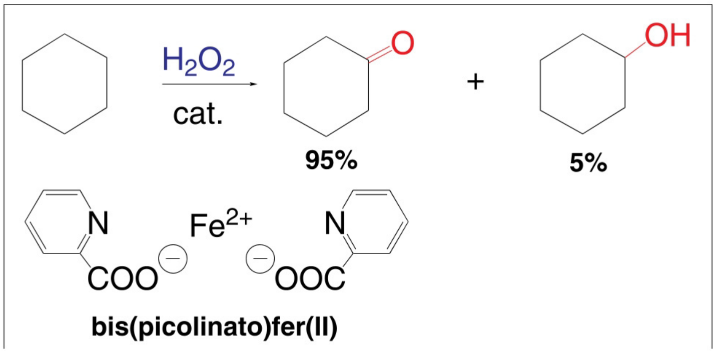


Schéma 12.4

Le même oxydant (à 30 %), en présence d'acide trifluoroacétique, oxyde les cycloalcanes substitués par des groupes alkyles, et les carbones secondaires des alcanes, en produisant des alcools qui peuvent être estérifiés en partie par l'acide présent (schéma 12.5).

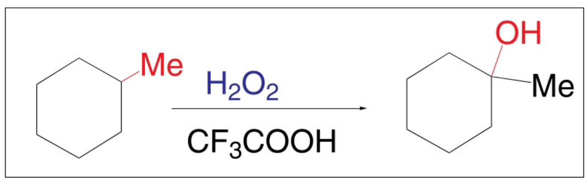


Schéma 12.5

12.4 Alcènes

12.4.1 – Oxydations sans rupture de la double liaison

L'éthylène fixe directement l'oxygène gazeux à 300 °C en présence de Ag^+ pour former un oxirane ou époxyde (réaction d'époxydation). Avec les composés homologues, cette réaction n'a lieu que par action d'acide peroxybenzoïque à 0 °C dans l'éther, ou mieux, par celle de l'acide *méta*-chloroperoxybenzoïque (§ 9.5.2) (schéma 12.6).

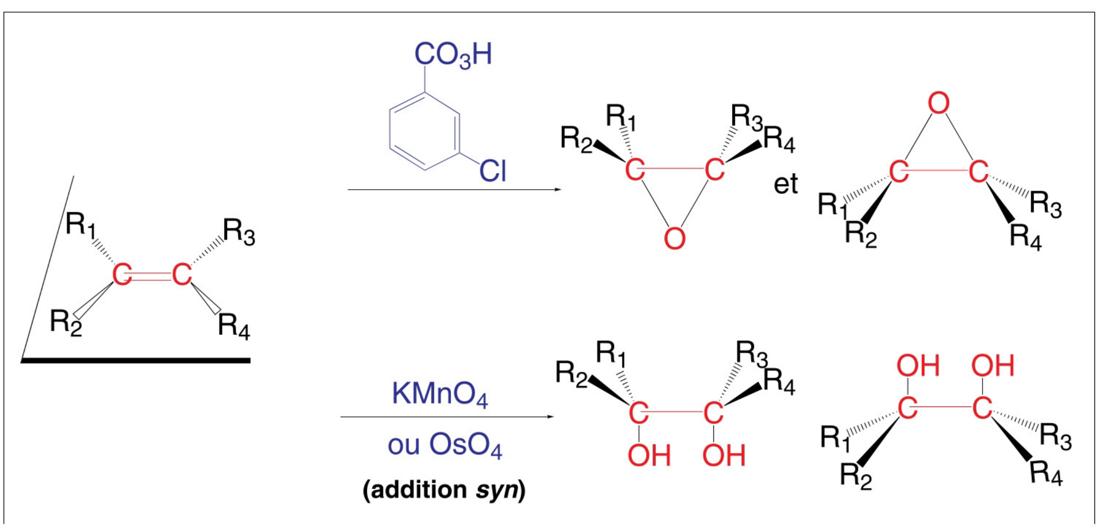


Schéma 12.6

La dihydroxylation en 1,2-diols est une réaction d'addition *syn* (§ 9.5) qui s'effectue avec une solution de permanganate de potassium étendue ou par action du tétroxyde d'osmium, OsO_4.

L'hydroboration-oxydation permet d'obtenir un alcool à partir des alcènes (schéma 12.7) (§ 9.6).

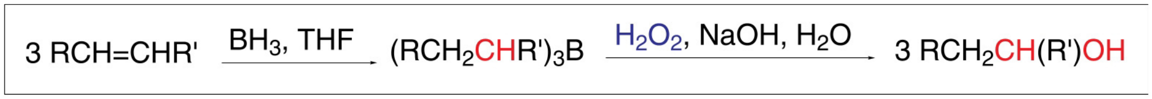


Schéma 12.7

L'oxydation de l'éthylène, des alcènes monosubstitués, R-CH=CH_2, et 1,2-disubstitués, R-CH=CH-R', en composés carbonylés, peut s'effectuer sans rupture de la double liaison. L'oxydant est alors le chlorure de palladium, bien que des sels ferriques, le bioxyde de plomb, PbO_2, parmi d'autres oxydants, puissent donner un résultat semblable par d'autres mécanismes.

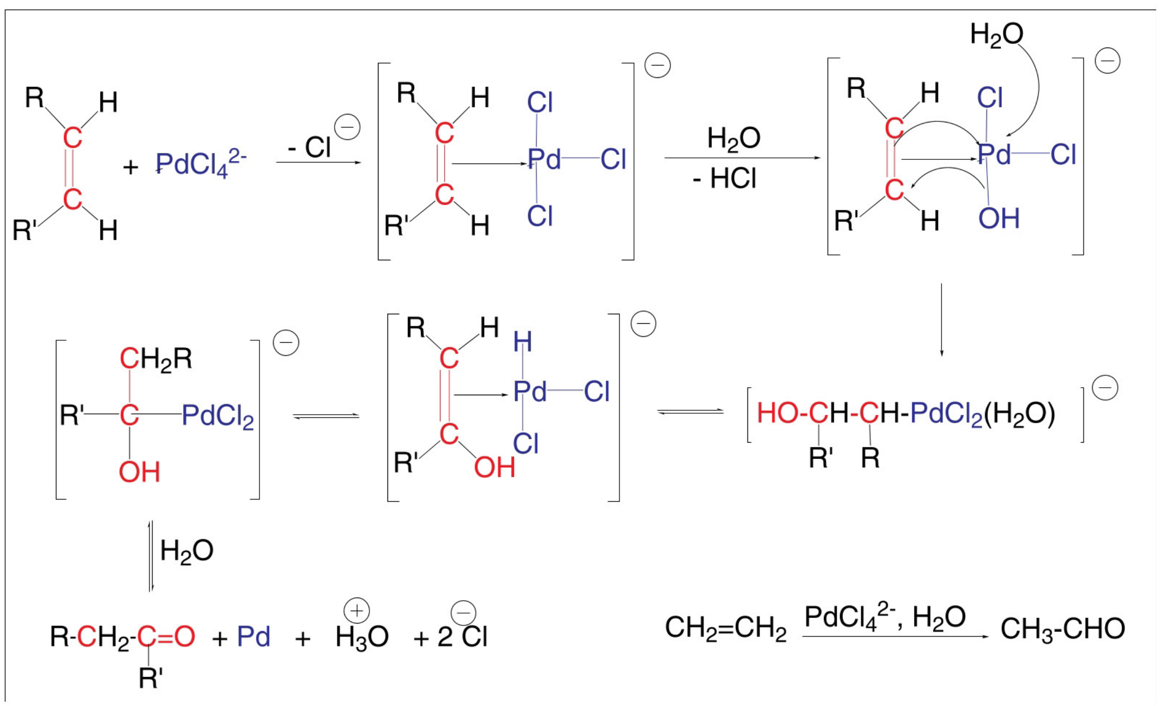


Schéma 12.8

Dans cette réaction qui s'effectue *via* des complexes du palladium, il y a migration d'un hydrogène d'un carbone vers l'autre (schéma 12.8). Ainsi, l'éthylène est oxydé en acétaldéhyde, mais c'est le seul alcène qui fournit exclusivement un aldéhyde car tous les autres conduisent majoritairement à une cétone. **La réaction suit la règle de *Markovnikov*.** Dans cette réaction, le palladium est réduit à l'état de métal. Pour le recycler, car il est coûteux, la réaction est faite en présence de chlorure cuivrique, $CuCl_2$, qui est réduit en chlorure cuivreux, CuCl, par le palladium (qui redevient de ce fait, un chlorure), avant d'être réoxydé par l'air en chlorure cuivrique.

Les groupes méthylènes en α d'une double liaison sont oxydés par l'oxyde de sélénium (**méthode de *Sharpless***, 1988) *via* un ester allylique d'acide sélénoxylique soit en alcool par hydrolyse, soit en cétone par action d'un oxydant comme l'oxyde de manganèse ou des sels de chrome(VI). Il se forme d'abord un complexe entre l'oxyde de sélénium et le substrat éthylènique. Un mécanisme concerté à six centres (semblable à une « ène synthèse », § 9.10) conduit à l'acide allylsélénique lequel subit un réarrangement sigmatropique [2,3] (§ 14 .1) qui fournit l'ester allylique de l'acide sélénoxylique (schéma 12.9).

Cette oxydation est régiosélective *trans* par rapport au substituant le plus volumineux porté par la double liaison.

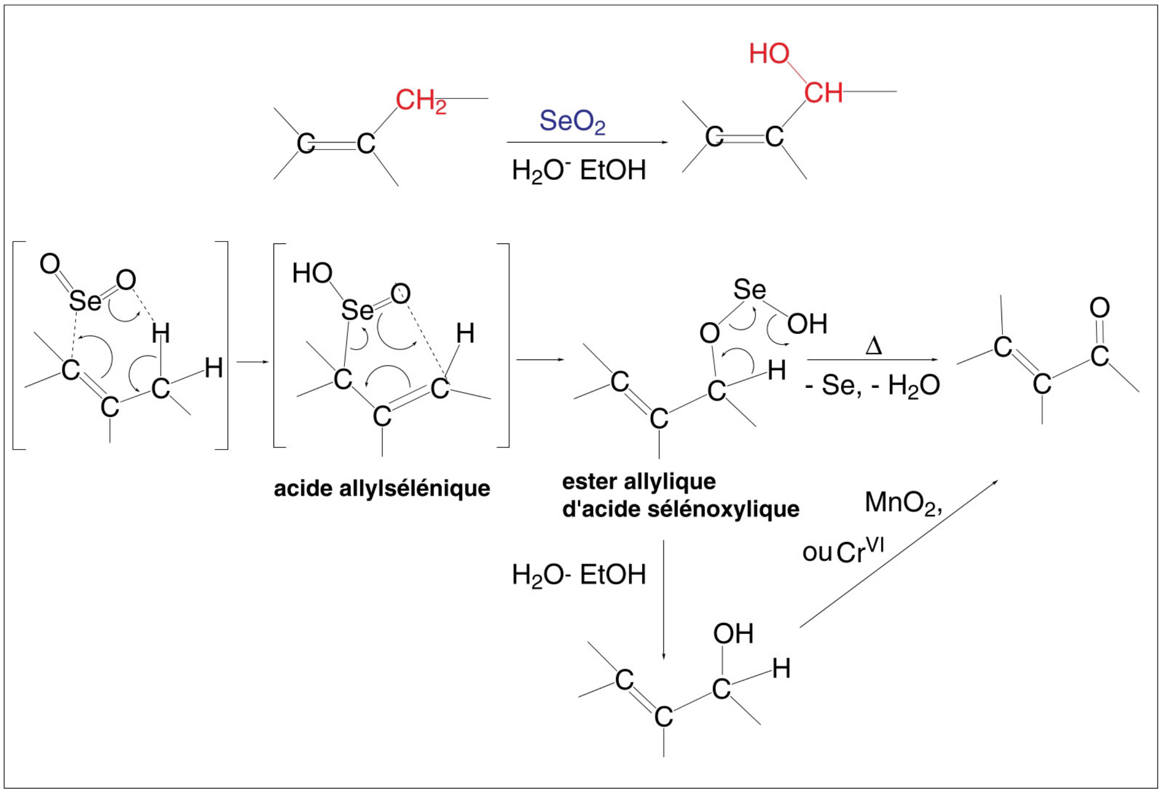


Schéma 12.9

Une autre **réaction de *Sharpless*** est aussi d'un très grand intérêt en synthèse. Il s'agit de **l'époxydation des alcools allyliques** (1980) primaires ou secondaires. Elle nécessite la présence de tartrates (**DET** ou **DIPT** : (+) ou (-)-tartrates d'éthyle ou d'*iso*-propyle), qui agissent comme des agents chiraux, de tétrakis(2-propanolate) de titanium, agissant comme catalyseur, et d'hydroperoxyde de *t*-butyle comme oxydant.

Selon l'énantiomère (+) ou (-) du tartrate utilisé, les 2,3-époxy alcools sont obtenus avec une très haute énantiosélectivité. Le mécanisme précis de cette réaction est encore l'objet d'études, mais il est accepté que l'état de transition corresponde à ce qui est représenté dans le schéma 12.10.

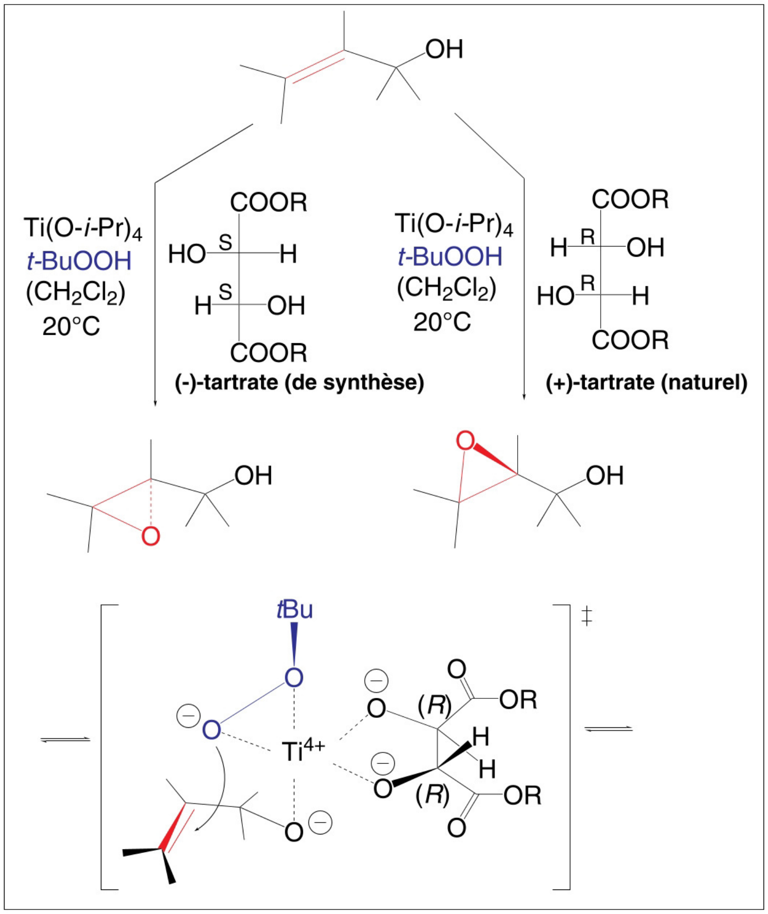


Schéma 12.10

Si l'alcool allylique présente une chiralité, le catalyseur y est sensible. Ainsi, lorsqu'un mélange racémique de (1-méthyl-but-2-ènyl)-cyclohexane est soumis à cette réaction (schéma 12.11), on observe que l'énantiomère S réagit 104 fois plus rapidement que l'énantiomère R avec une prédominance du diastéréoisomère (S,S)-2,3-époxyalcool par rapport au diastéroisomère correspondant (R,S).

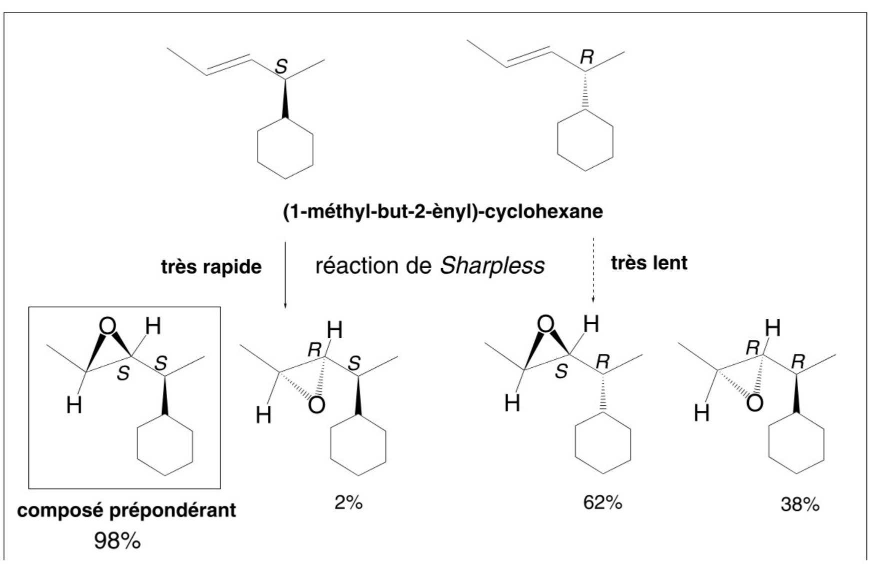


Schéma 12.11

L'oxydation en cétones α,β-insaturées peut résulter de l'oxydation par de nombreux réactifs, parmi lesquels figurent l'anhydride chromique–pyridine (schéma 12.12), ou le bichromate de sodium dans un mélange d'anhydride et d'acide acétique.

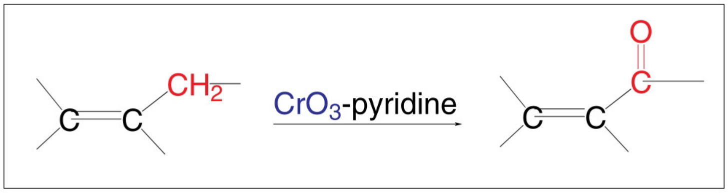


Schéma 12.12

Enfin, certains 1,2-diarylalcènes ArCH=CHAr' sont déshydrogénés en alcynes correspondants par le *t*-butylate de potassium, *t*-BuOK, dans le DMF (schéma 12.13).



Schéma 12.13

12.4.2 – Oxydations avec rupture de la double liaison

Les oxydations avec rupture de la double liaison ont lieu, d'une part, avec l'ozone, et, d'autre part, avec l'anhydride chromique ou le permanganate en milieu acide.

L'addition d'ozone sur un alcène est déjà décrite (§ 9.8), il se forme d'abord un ozonide. Son hydrolyse conduit à deux composés carbonylés : deux cétones si l'alcène est substitué par quatre groupes alkyles, une cétone et un aldéhyde si l'alcène est substitué par seulement trois groupes alkyles, à côté de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier oxyde immédiatement l'aldéhyde en acide, composé réellement obtenu dans cette réaction (schéma 12.14). Dans la mesure où de la poudre de zinc est ajoutée au moment de l'hydrolyse de l'ozonide, le peroxyde d'hydrogène est décomposé en dioxygène, peu oxydant, et eau, ce qui évite alors l'oxydation de l'aldéhyde en acide.

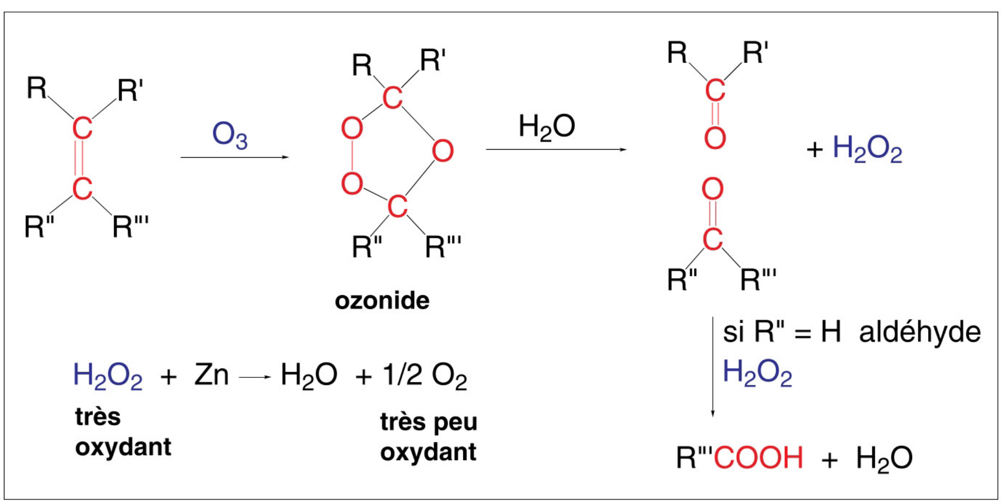


Schéma 12.14

L'oxydation des alcènes par l'anhydride chromique (schéma 12.15) ou le permanganate en solution acide conduit à deux cétones, à une cétone et un acide ou deux acides selon les substituants de la double liaison. Lorsque la réaction du permangante est effectuée en présence d'éther-couronne (§ 7.3) comme catalyseur par transfert de phase, l'ion potassium est alors coordiné, et la réaction peut être réalisée dans le benzène, ce qui augmente les rendements. Les réactifs suivants conduisent à des résultats semblables : MnO_4^- dans l'acide periodique HIO_4, periodate de sodium, $NaIO_4^-$, tétroxyde de ruthénium, RuO_4.

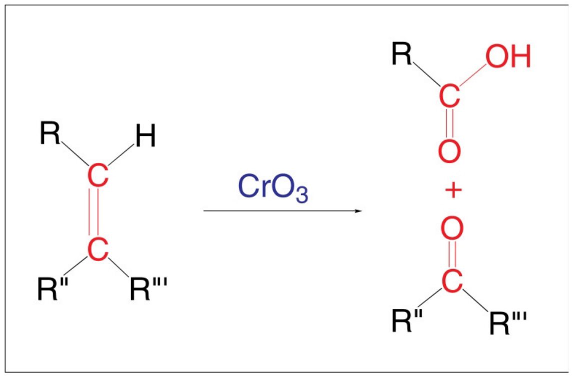


Schéma 12.15

Le mécanisme de ces réactions passe par la formation initiale d'un 1,2-diol lequel est ensuite oxydé.

12.5 Alcynes

12.5.1 – Oxydations sans rupture de la triple liaison

Le tétroxyde de ruthénium, l'oxyde de sélénium, SeO_2, en présence de quantités catalytiques d'acide sulfurique, le permanganate de potassium en milieu neutre, l'iode dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), ou le nitrate de thalium(III) en conditions douces, oxydent les alcynes internes en α-dicétones (schéma 12.16).

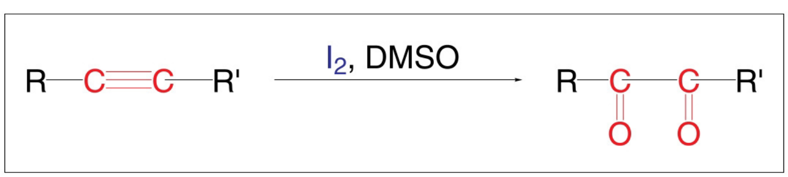


Schéma 12.16

L'ozone peut conduire aussi à des α-dicétones (schéma 12.17), mais le plus souvent, il forme deux acides. La réaction est plus difficile qu'avec les alcènes. Avec l'acétylène, le glyoxal, O=CH-CH=O, est obtenu, à côté d'acide formique, HCOOH.

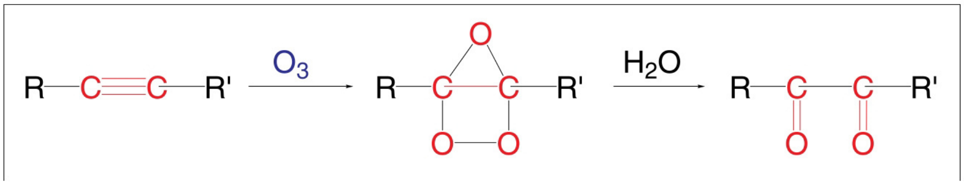


Schéma 12.17

Les acides peroxyaromatiques époxydent l'acétylène en formant l'oxirène qui n'est stable qu'à des températures inférieures ou égales à 35 K (schéma 12.18). C'est un composé antiaromatique (4 électrons délocalisés dans un cycle, comme le cyclobutadiène) donc instable.

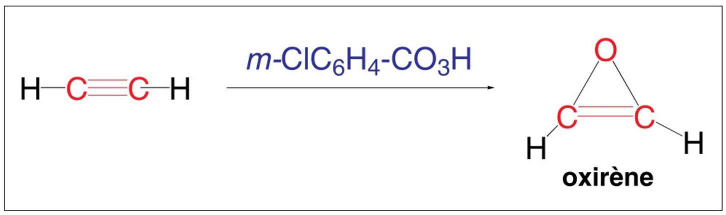


Schéma 12.18

Les alcynes qui ont un groupe méthylène en α de la triple liaison -C≡C-CH_2- soumis à l'oxydation du complexe anhydride chromique-pyridine sont transformés en cétones α,β-acétylèniques -C≡C-CO- (schéma 12.19).

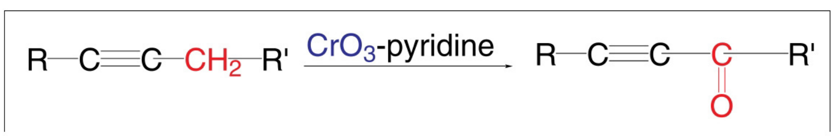


Schéma 12.19

Le couplage oxydatif d'alcynes terminaux consiste à former d'abord leurs dérivés cuivreux (organocuivreux) puis à oxyder ces composés par l'oxygène. Des alcynes conjugués symétriques en résultent. La réaction peut aussi être faite avec de l'acétate cuivrique en excès, en présence de pyridine.

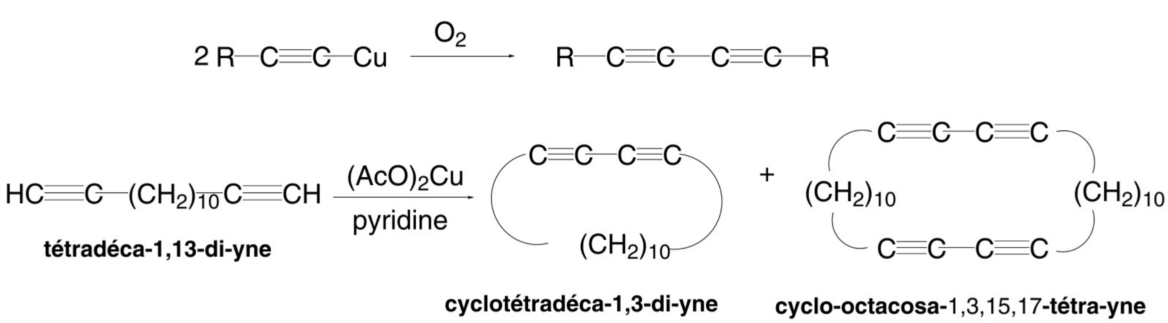


Schéma 12.20

Le second exemple du schéma 12.20 montre que la présence de deux triples liaisons terminales dans une molécule peut conduire, si elles sont suffisamment éloignées l'une de l'autre, à une réaction de cyclisation intramoléculaire ou intermoléculaire par couplage oxydatif.

12.5.2 – Oxydations avec rupture de la triple liaison

Les alcynes sont généralement plus résistants à l'oxydation que les alcènes correspondants.

Le permanganate de potassium à chaud ou l'ozone en milieu aqueux oxyde les alcynes en fournissant deux acides (schéma 12.21).

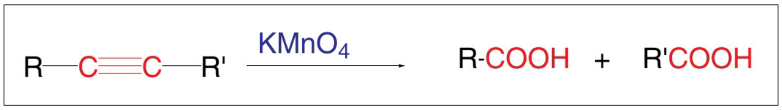


Schéma 12.21

Les alcynes terminaux sont oxydés en acides aliphatiques par l'action du nitrate de thallium(III) en conditions douces (schéma 12.22).

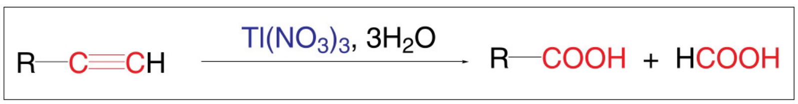


Schéma 12.22

12.6 Composés aromatiques

Le benzène résiste d'une façon remarquable à l'action des oxydants ordinaires (mais moins bien que la pyridine qui est le solvant idéal pour les oxydations) : le permanganate de potassium et le bichromate de potassium dans l'acide sulfurique ne l'attaquent pratiquement pas à chaud. En revanche, l'oxygène, à 400 °C, en présence d'oxyde de vanadium, V_2O_5, l'oxyde en anhydride carbonique et acide maléique. Ce dernier est déshydraté rapidement à cette température en anhydride maléique.

L'oxyde d'argent, Ag_2O, en présence d'acide nitrique, l'oxyde en *para*-quinone. L'oxygène de l'air, sans catalyseur, oxyde le benzène en phénol à 800 °C (schéma 12.23).

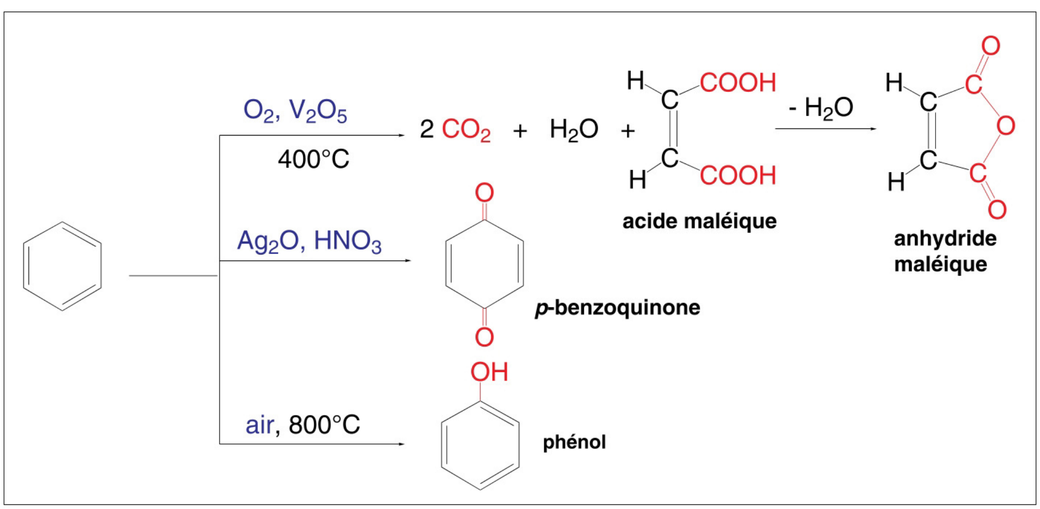


Schéma 12.23

Deux oxydants sont utilisés pour l'oxydation du naphtalène. Le tétroxyde de ruthénium, RuO_4, en présence d'un co-oxydant qui peut être le periodate de sodium, $NaIO_4$ ou l'hypochorite de sodium, NaOCl, fournit l'acide *o*-phtalique.

L'air, en présence d'oxyde de vanadium, conduit à l'anhydride phtalique. Ce système oxydant fournit l'acide cyclohexanecarboxylique à partir de cyclohexylbenzène (schéma 12.24).

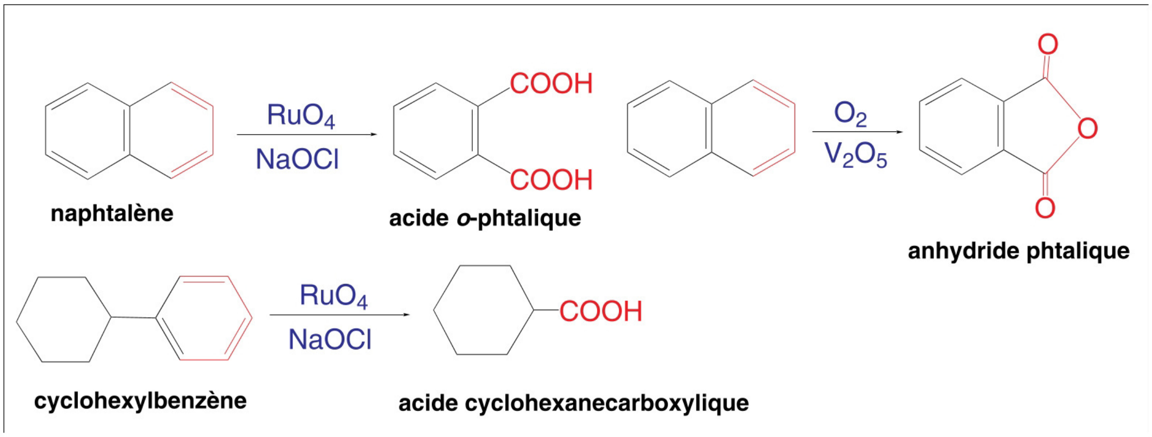


Schéma 12.24

Lorsque le benzène est substitué par un groupe alkyle, ce dernier est oxydé par le permanganate de potassium, l'acide nitrique ou l'anhydride chromique en conditions douces pour donner un acide aromatique (schéma 12.25). Dans le cas du toluène, l'acide benzoïque est obtenu.

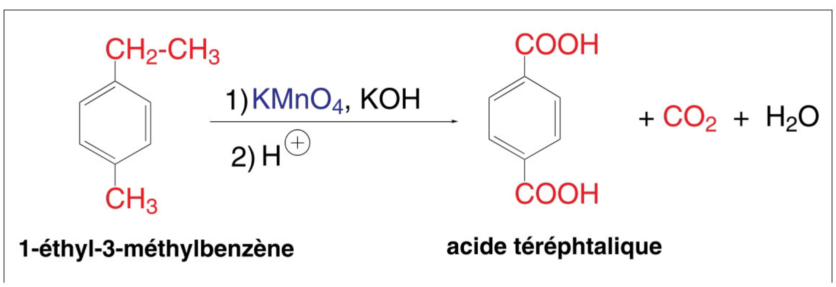


Schéma 12.25

Un groupe méthylène situé entre deux groupes aryles est oxydé en cétone. Les groupes tertiaires substituant le benzène sont difficilement oxydables et des conditions vigoureuses peuvent entraîner l'oxydation du cycle.

Si le groupe méthyle d'un composé aromatique doit être oxydé en aldéhyde, l'oxydant utilisé le plus souvent est le chlorure de chromyle, CrO_2Cl_2 (**réaction d'*Etard***, 1877). D'autres oxydants sont aussi employés comme l'oxyde d'argent Ag_2O, ou le permanganate de potassium en présence d'amine tertiaire comme la triéthylamine.

L'anhydride chromique dans l'anhydride acétique permet aussi cette réaction car il se forme d'abord un acylal, $ArCH(OAc)_2$, qui n'est pas oxydé dans ces conditions. Son hydrolyse fournit l'aldéhyde correspondant (schéma 12.26).

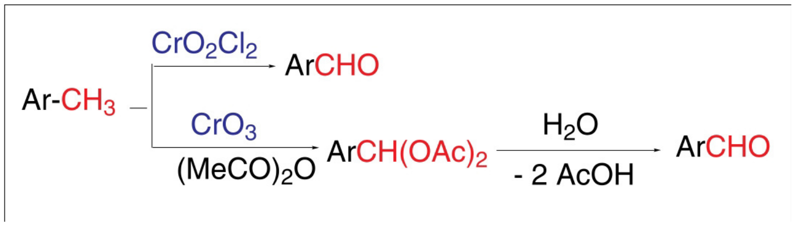


Schéma 12.26

Les monoarylalcanes sont oxydés en arylalkylcétones par l'anhydride chromique dans l'acide acétique, ou l'oxyde de sélénium, entre autres (schéma 12.27).

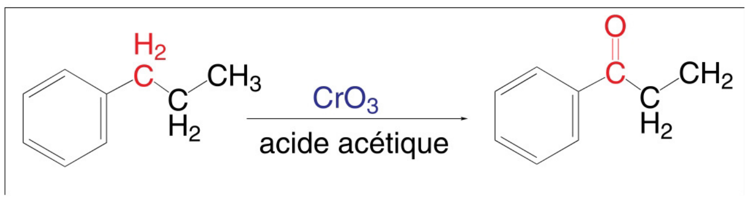


Schéma 12.27

Les groupes alkyles substituant des systèmes aromatiques polycycliques sont difficilement oxydables car l'oxydation si elle a lieu se continue sur le cycle avec formation de quinones ou ouverture du cycle (schéma 12.28).

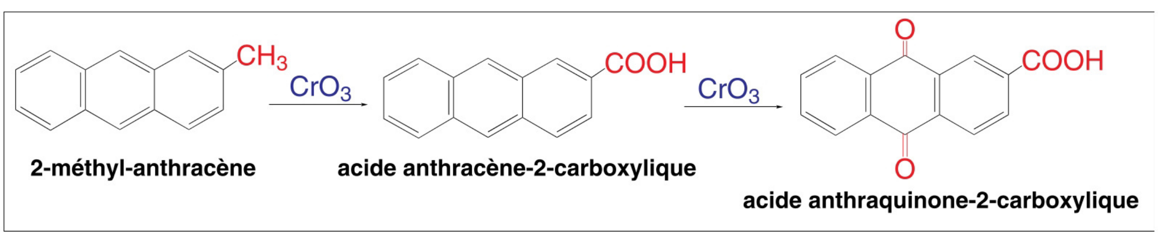


Schéma 12.28

Un procédé utilisé industriellement pour la synthèse du phénol (et secondairement de l'acétone) est l'oxydation du cumène *(iso*propylbenzène). Le cumène résulte de l'addition de l'isoprène sur le benzène en présence d'acide phosphorique à 250 °C sous pression. L'action de l'oxygène en présence de soude à 130 °C le transforme en son hydroperoxyde. Celui-ci, par chauffage en présence d'acide sulfurique, à 100 °C, fournit le phénol et l'acétone. Le mécanisme proposé pour cette réaction a des analogies avec l'oxydation de *Baeyer-Villiger* (§ 12.9) en raison d'une migration [1,2] affectant le peroxyde de cumène protoné (schéma 12.29).

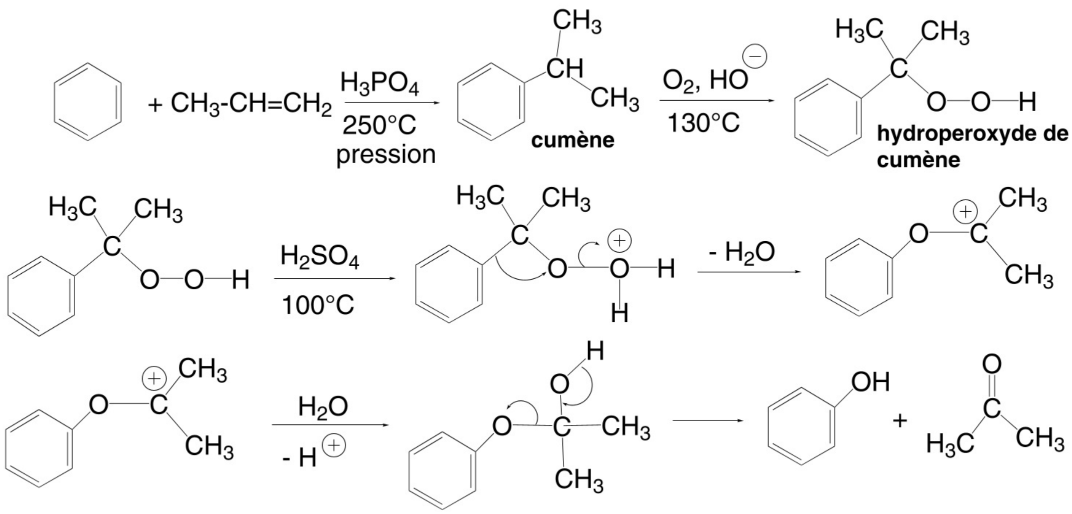


Schéma 12.29

12.7 Alcools

Les alcools primaires aliphatiques sont oxydés en **aldéhydes** et **les alcools secondaires** en **cétones** par un nombre important d'oxydants. Les plus classiques sont le bichromate de potassium en milieu acide sulfurique dilué, le permanganate de potassium en milieu alcalin ou acide, ou bien l'acide nitrique dilué. On peut aussi y ajouter l'oxyde de manganèse, parmi beaucoup d'autres. Dans ces conditions, les aldéhydes, aussitôt formés, peuvent subir une seconde réaction, surtout en présence d'eau, si des précautions ne sont pas prises, et être transformés en acides. Dans le cas de l'oxydation par le bichromate acide (schéma 12.30), il se forme un ester de l'acide chromique (Cr^{VI}). L'eau présente joue alors le rôle de base faible. Le composé $Cr^{IV}O_3H^-$ se dismute ensuite en deux dérivés de chromes Cr^{III} et Cr^{V}. Ce dernier peut encore effectuer des oxydations ce qui le réduit en Cr^{III}. Tout Cr^{VI} est donc finalement réduit en Cr^{III}.

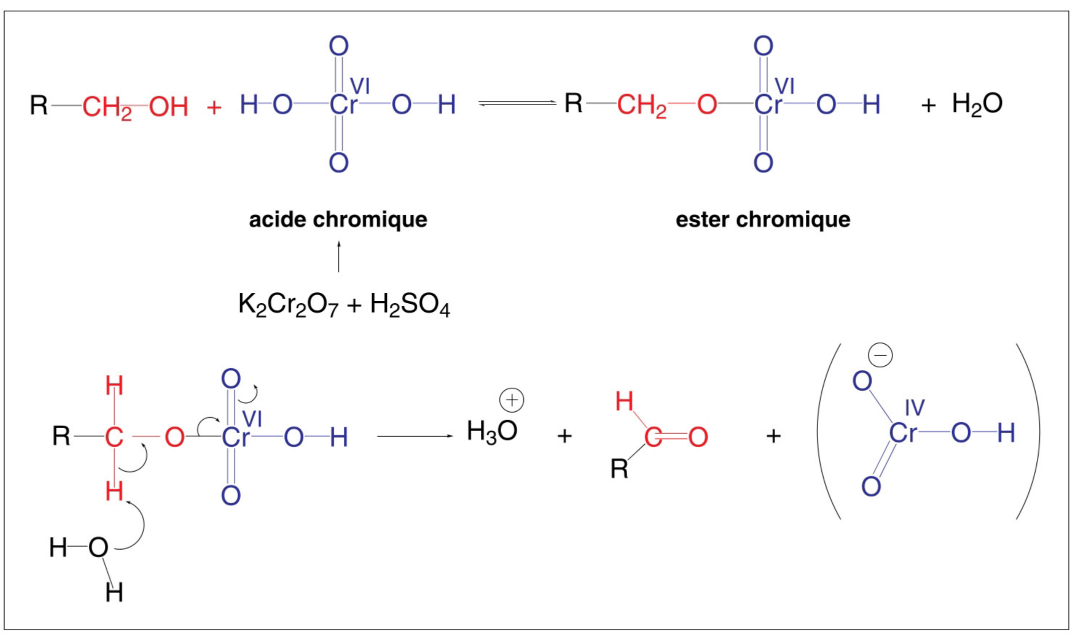


Schéma 12.30

La présence dans le milieu d'un excès d'acide chromique et d'eau permet d'oxyder l'aldéhyde en acide (schéma 12.31). Les dérivés de Cr^{VI} ne peuvent oxyder l'aldéhyde qu'en présence d'eau. En effet, dans ce cas, l'aldéhyde est sous forme d'hydrate, et les réactifs Cr^{VI} réagissent alors comme s'il s'agissait d'un alcool.

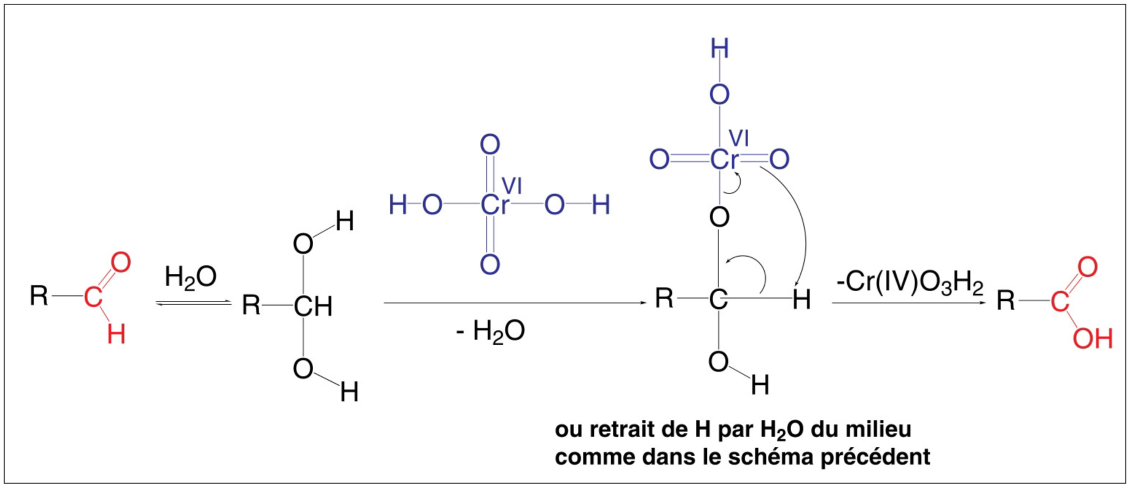


Schéma 12.31

La solution d'acide chromique et d'acide sulfurique en proportion 1/ 1 dans l'acétone (réactif de *Jones*) est utilisée pour oxyder quantitativement (possibilité de titrage) les alcools secondaires sans affecter les doubles et triples liaisons présentes dans le composé et pour oxyder les alcools allyliques en aldéhydes correspondants. Ce réactif n'épimérise pas les centres chiraux adjacents à l'alcool (schéma 12.32).



Schéma 12.32

Certains complexes pyridiniques sont utilisés pour oxyder sélectivement les alcools secondaires en cétones correspondantes, la pyridine étant très difficilement oxydable. Il s'agit des réactifs de *Sarett*, et de *Collins*, constitués chacun d'un équivalent d'anhydride chromique pour deux équivalents de pyridine (ils sont préparés par chauffage, et se différencient par leurs formes cristallines), et du réactif de *Cornforth* qui est constitué d'un équivalent d'anhydride chromique pour deux équivalents de pyridine additionnée d'eau. De même, le chlorochromate de pyridinium ou PCC (réactif de *Corey*) est préparé à partir d'un équivalent d'anhydride chromique, d'un équivalent de HCl et d'un équivalent de pyridine. Le dichromate de pyridinium est constitué d'un équivalent de dichromate de potassium, de deux équivalents de HCl, et de deux équivalents de pyridine.

Le dioxyde de manganèse et la 3,4,5,6-tétrachloro-*o*-benzoquinone (*o*-TCQ) oxydent sélectivement les groupes hydroxy benzyliques secondaires en formant des cétones. Ces réactifs sont aussi utilisés pour oxyder les alcools allyliques en aldéhydes ou cétones α,β-insaturés (schéma 12.33).

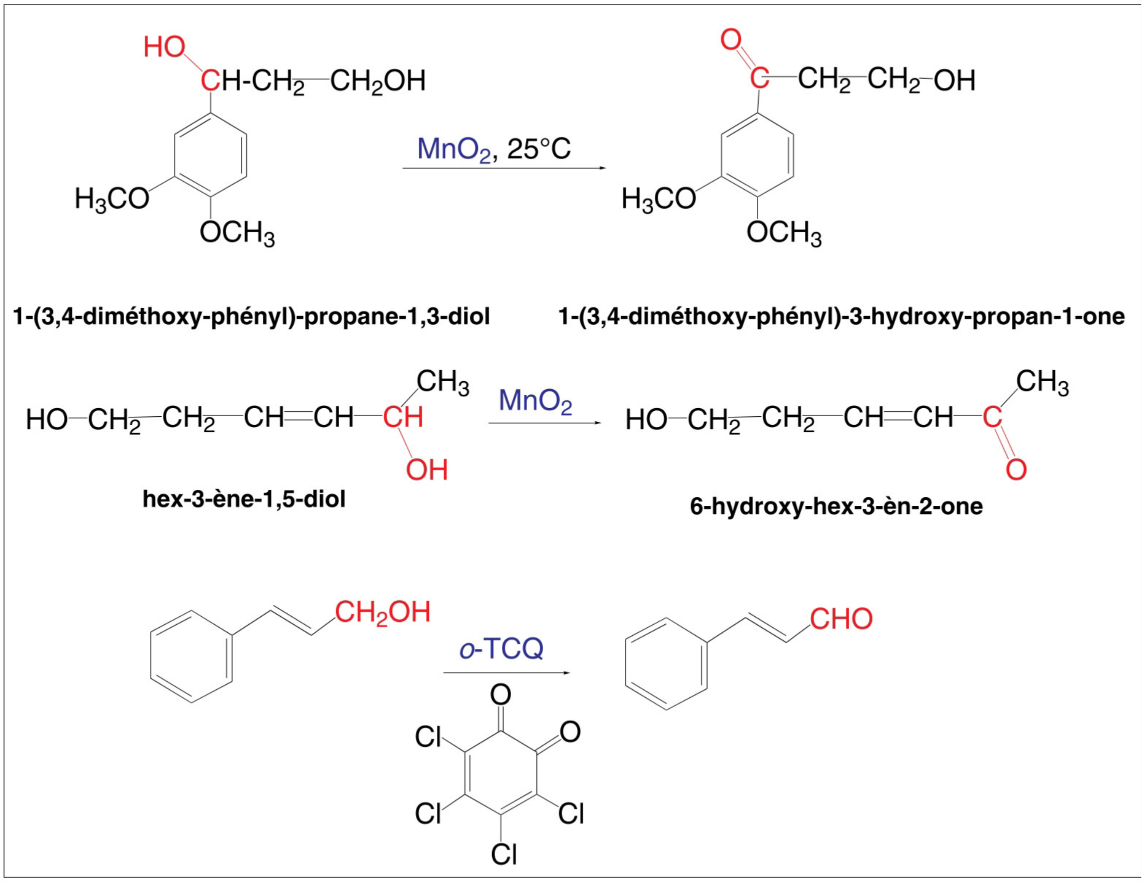


Schéma 12.33

Il est important de remarquer l'utilisation fréquente de la catalyse par transfert de phase dans ces oxydations, car de nombreux alcools ne sont solubles que dans les solvants organiques alors que la plupart des oxydants y sont insolubles.

La seconde réaction, oxydation des aldéhydes en acides, dans le cas des alcools primaires, qui peut, dans certains cas, être évitée par distillation en continu de l'aldéhyde formé, explique pourquoi d'autres systèmes oxydants, fonctionnant de manières différentes aux oxydants classiques, sont actuellement utilisés afin d'éviter ces réactions secondaires gênantes.

Ainsi, l'oxydation s'arrête à l'aldéhyde si on utilise du diméthylsulfoxyde (DMSO) anhydre et le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), en présence d'un acide qui peut être l'acide phosphorique PO_4H_3 (schéma 12.34) ou l'acide cyanacétique, NC-CH_2COOH, qui sert de catalyseur (**réaction de *Moffat-Pfitzner***, 1963).

La réaction a lieu à 25 °C. Elle est souvent de courte durée. Le DCC active le DMSO ce qui facilite l'attaque de l'oxygène du groupe hydroxyle de l'alcool sur l'ion sulfonium (**A**), ce qui entraîne le retrait d'une molécule de dicyclohexylurée (DCU) et la formation d'un ylure de sulfonium (**B**). Par un mécanisme à 5 centres, l'ylure se décompose en diméthylsulfure et en cétone (ou aldéhyde), non réactive sur le DMSO activé encore présent dans le milieu, ce qui explique l'intérêt de cette méthode. Le DCC peut être remplacé dans ces réactions par des anhydrides d'acides comme l'anhydride acétique, l'anhydride trifluoroacétique, l'anhydride sulfurique, le chlorure d'oxalyle (**oxydation de *Swern***, 1990) ou le phosgène, parmi d'autres.

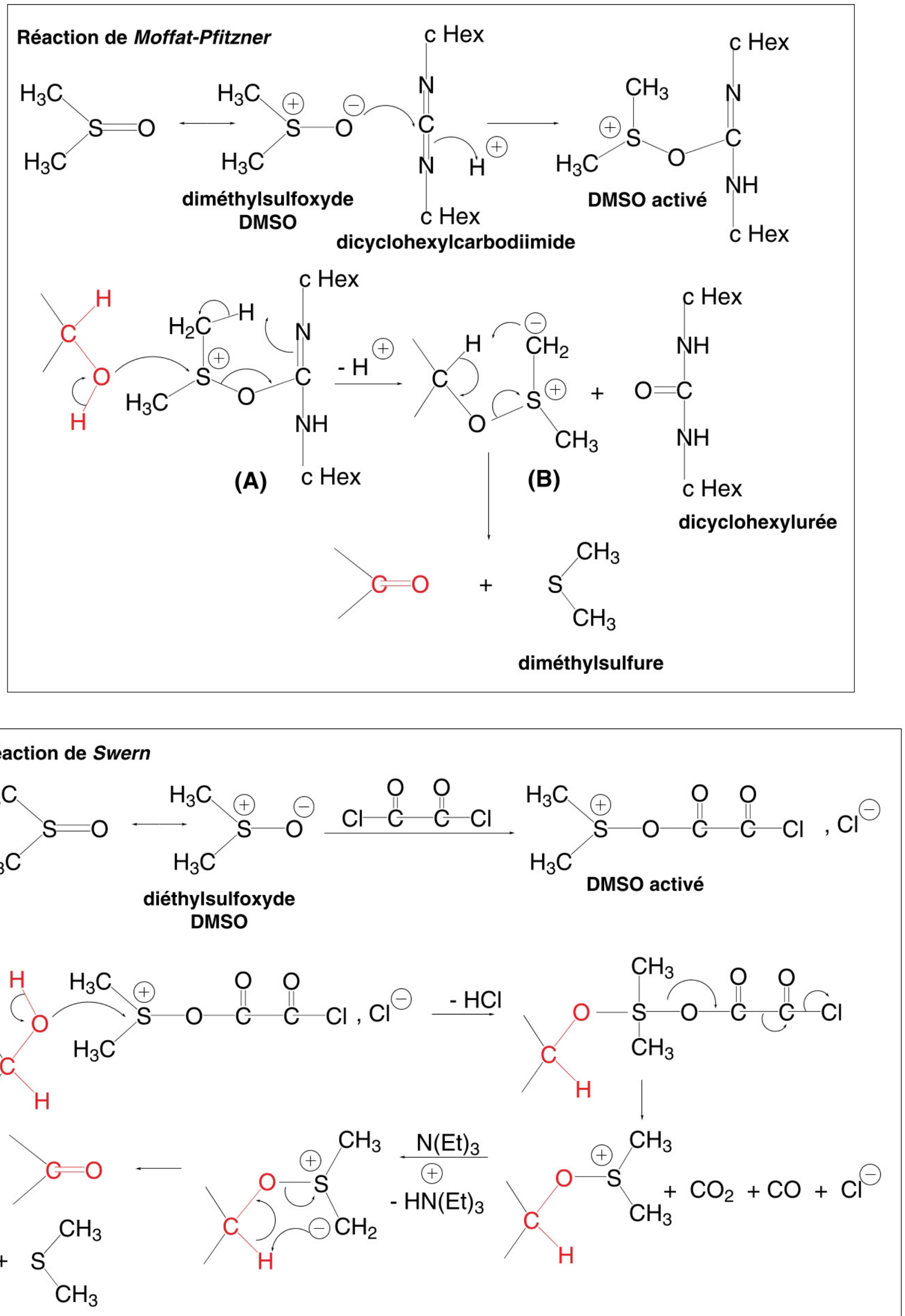


Schéma 12.34

Le diméthylsulfoxyde permet aussi l'oxydation des tosylates, des époxydes dérivés d'alcools primaires, et aussi des halogénures d'alkyles primaires : la réaction peut être considérée comme une oxydation indirecte des alcools primaires. Il en résulte des aldéhydes qui ne sont pas oxydés en acides en raison de la nature du mécanisme de cette réaction d'oxydation. D'une manière générale, il se forme d'abord un sel d'alkoxysulfonium (schéma 12.35) (**A**) qui, ensuite, selon les conditions de la réaction peut perdre un proton soit d'un groupe méthyle (**B**) soit du groupe alkoxy (**C**) en formant un ylure, ce qui conduit ensuite à du diméthylsulfure et à l'aldéhyde.

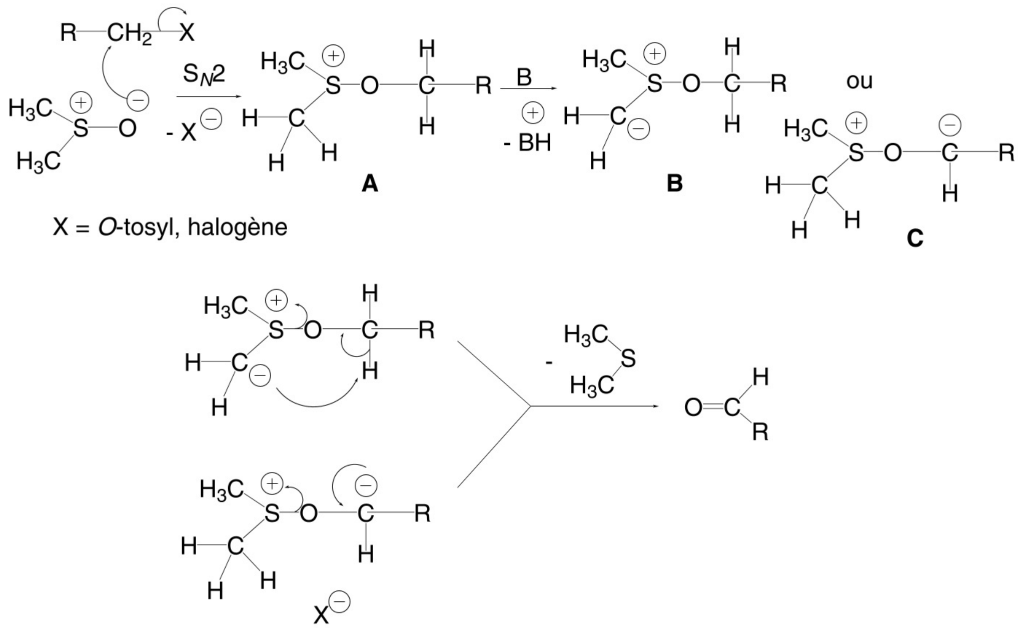


Schéma 12.35

Le *N*-chlorosuccinimide oxyde les alcools primaires et secondaires et le *N*-bromosuccinimide seulement les alcools secondaires. Ils sont très chimiosélectifs et oxydent uniquement un groupe hydroxy sans aucune autre réaction sur les autres groupes présents. Le couple *N*-chlorosuccinimide-diméthylsulfure est encore plus chimiosélectif. La réaction s'effectue en présence de triéthylamine agissant comme base. Le mécanisme est indiqué dans le schéma 12.36.

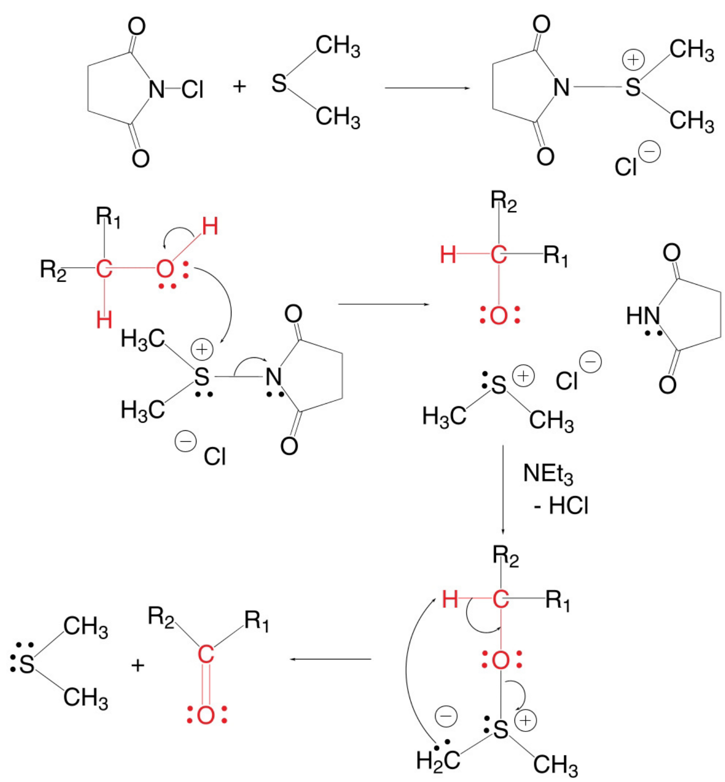


Schéma 12.36

Pour oxyder les alcools on peut aussi les déshydrogéner. C'est une méthode surtout industrielle qui s'applique aux alcools primaires et secondaires. Le catalyseur le plus utilisé est le chromite de cuivre, 2 CuO,Cr_2O_3 (schéma 12.37).

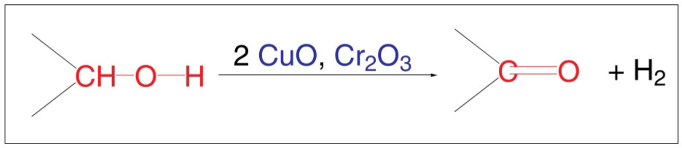


Schéma 12.37

Enfin, la réaction inverse de celle de *Meerwein-Pondorf-Verley* (§ 10.2.1d), appelée **oxydation d'*Oppenauer*** (1937) est plus spécifique de la préparation des cétones que des aldéhydes. Un alcool secondaire est mis en présence d'une cétone comme l'acétone, la cyclohexanone, la benzoquinone ou la méthyléthylcétone, et d'un alcoolate d'aluminium (*t*-butoxyde, *i*-propoxyde) dans le benzène, le toluène, ou le xylène. La réaction s'effectue en deux étapes, schéma 12.38 : l'alcoolate d'aluminium réagit avec l'alcool substrat selon une réaction équilibrée conduisant à un « échange » des groupes alkoxy liés à Al^{3+}. Le nouvel alcoolate ainsi formé réagit avec la cétone du milieu selon une seconde réaction équilibrée pour former une cétone, résultat d'une oxydation de l'alcool, substrat de départ, et un nouvel alcoolate d'aluminium qui résulte d'une réduction de la cétone ajoutée à la réaction.

Le mécanisme est exactement l'inverse de celui de la réaction de *Meerwein-Pondorf-Verley*.

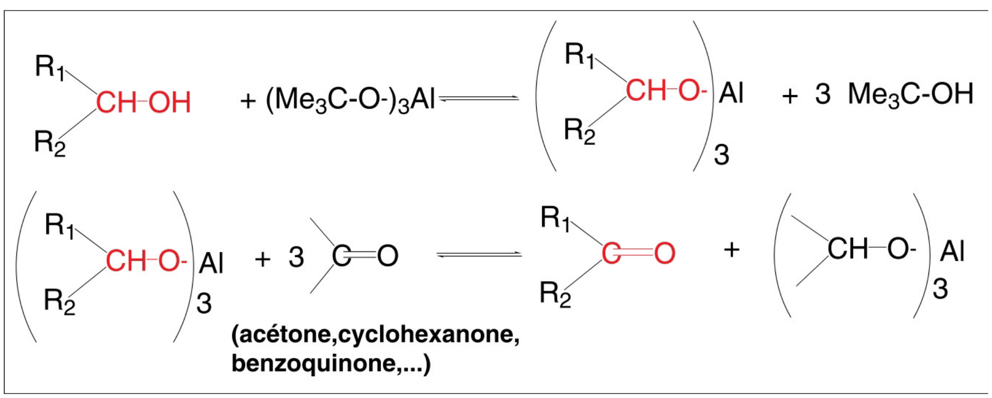


Schéma 12.38

L'oxydation des 1,2-glycols est une réaction très utilisée en synthèse car elle permet de rompre la liaison entre les carbones hydroxylés en fournissant avec d'excellents rendements et selon la substitution de ces carbones, deux aldéhydes, deux cétones ou un aldéhyde et une cétone (schéma 12.39).

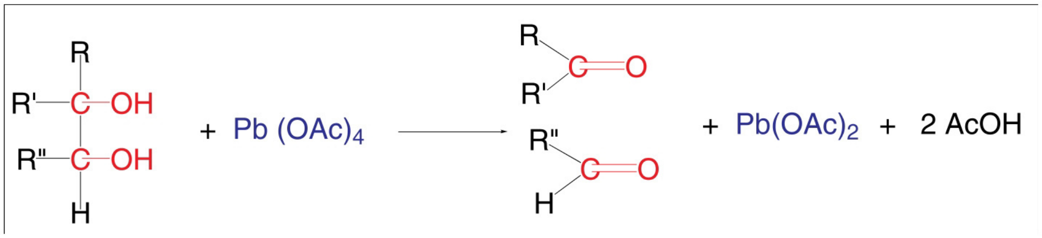


Schéma 12.39

C'est la raison pour laquelle il est souvent préférable de dihydroxyler un alcène (§ 9.5) puis d'oxyder le 1,2-glycol ainsi formé, plutôt que d'effectuer une ozonolyse ou une oxydation brutale par le permanganate de potassium dont les rendements sont rarement satisfaisants. Les oxydants utilisés sont le tétracétate de plomb (schéma 12.40 (**1**)), si un solvant organique est employé ou le periodate de sodium (**2**) si la réaction est faite dans l'eau (+ méthanol). Les mécanismes sont les suivants (schéma 12.40) :

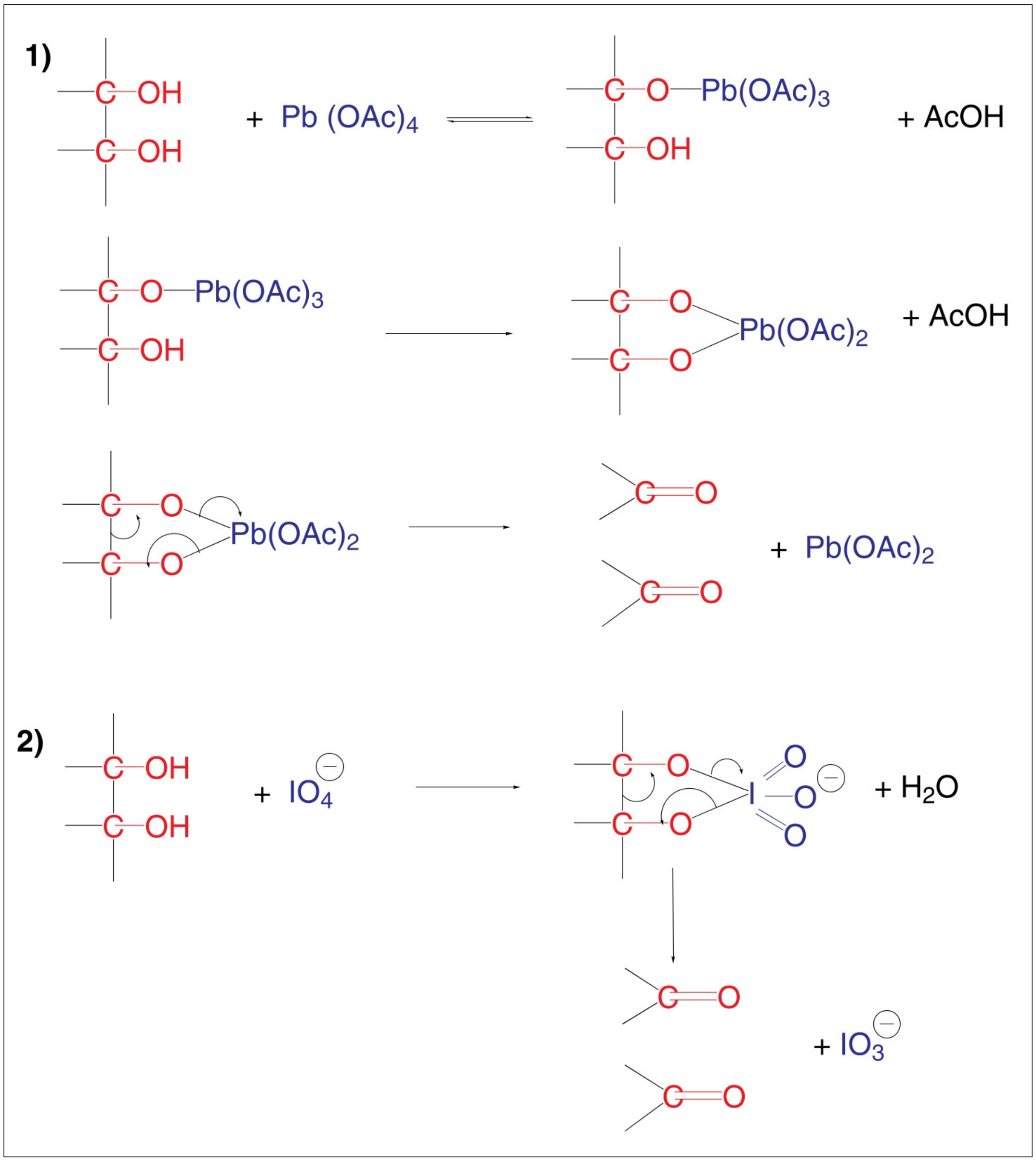


Schéma 12.40

Les glycols *cis* sont plus facilement oxydés que les glycols *trans* car le mécanisme indiqué nécessite un diester cyclique. Dans le cas des glycols *trans*, il est vraisemblable que ce diester ne se forme pas et que seul le monoester est susceptible d'être l'intermédiaire : il nécessite toutefois un état de transition cyclique (schéma 12.41) :

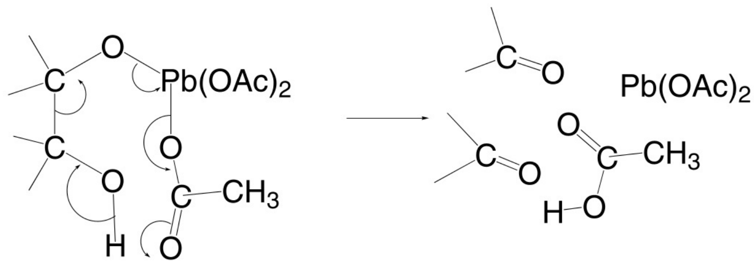


Schéma 12.41

Lorsque trois groupes hydroxyles sont présents sur trois carbones adjacents, l'oxydation par l'un des deux oxydants mentionnés ci-dessus transforme le carbone central en acide formique, HCOOH.

D'autres oxydants ont aussi été employés comme les sels de thallium (III), l'oxygène en présence de sels de cobalt (III), le bichromate et le permanganate de potassium.

D'autres composés sont oxydés comme les glycols avec rupture de la liaison C-C (schéma 12.42) :

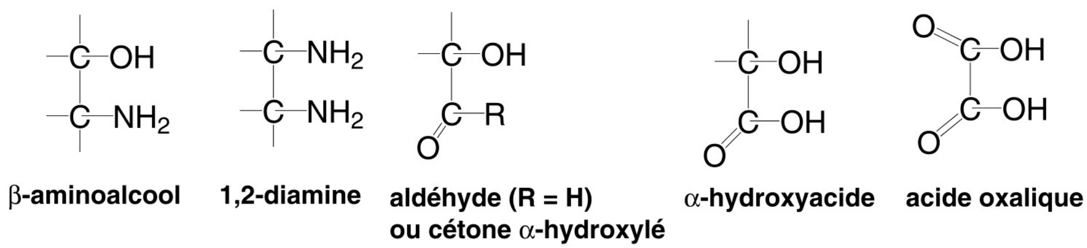


Schéma 12.42

Le glycol est oxydé par l'acide nitrique en de nombreux composés parmi lesquels l'acide oxalique et l'acide glycolique sont prépondérants (schéma 12.43).

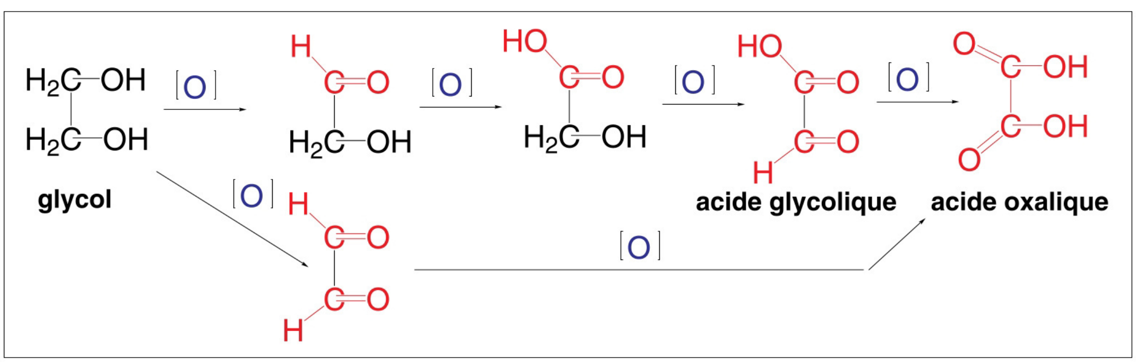


Schéma 12.43

L'oxydation directe des alcools primaires en acides est le plus souvent effectuée par tous les oxydants puissants comme l'acide chromique, le permanganate de potassium ou l'acide nitrique. En milieu acide, l'ester correspondant à l'estérification de l'acide par l'alcool non encore oxydé est souvent présent. Il provient en fait de la réaction de l'aldéhyde intermédiaire qui forme dans ces conditions un hémiacétal, voire un acétal, qui est ensuite oxydé en ester (schéma 12.44). L'oxyde argentique, Ag(II)O, dans un mélange THF-H_2O, effectue cette oxydation en milieu neutre, ce qui évite les réactions secondaires.

Le passage d'un alcool primaire, RCH_2OH, à un ester carboxylique, RCOOR', dérivé d'un alcool, R'OH, est réalisé par l'emploi du bioxyde de manganèse en présence d'acide cyanhydrique et de l'alcool R'OH.

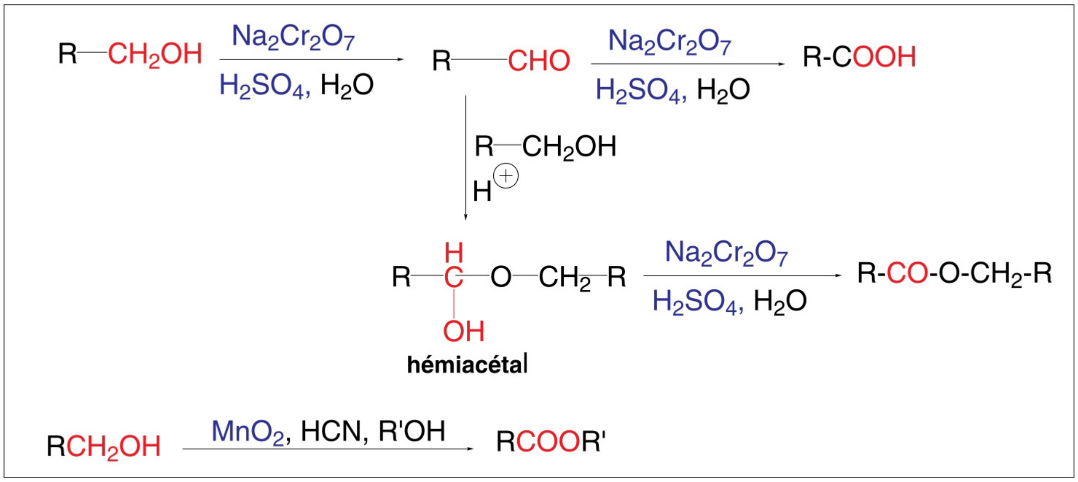


Schéma 12.44

12.8 Phénols

Les phénols et les dihydroxybenzènes sont des composés réducteurs. Ils sont donc facilement oxydés.

Les ions ferriques (chlorure ferrique, $FeCl_3$, ferricyanure de potassium, $Fe(CN)_6K_3$) ont la propriété d'extraire l'hydrogène du groupe hydroxy : il se forme d'abord un complexe coloré, puis, par chauffage, l'ion ferrique est réduit, et un radical phénoxyle est formé. Ce radical résonne entre quatre formes limites. Il est toutefois très réactif et disparaît très rapidement en raison de dimérisations avec une prédominance de liaisons C-C (*ortho-ortho*, *para-para* et *ortho-para*). La présence de substituants volumineux rend le couplage plus difficile, et ainsi, le 2,4,6-tri-*t*-butylphénol forme un radical stable lorsqu'il est oxydé dans une solution benzènique (coloration bleue sombre). Ce radical peut être isolé (F = 96 °C). Sa solution devient jaune en présence d'oxygène car il se forme un peroxyde (schéma 12.45).

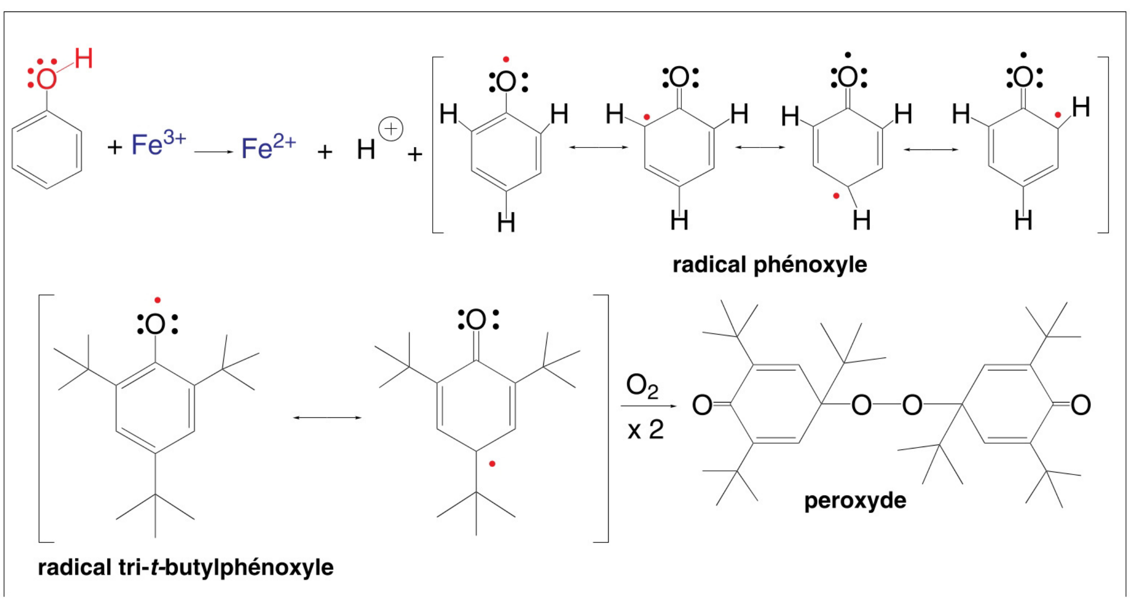


Schéma 12.45

L'oxydation des phénates par le persulfate de potassium, $(O\text{-}SO_3K)_2$, (**oxydation de *Elbs*, 1893**)) permet la formation d'hydroquinones. L'hydroxylation s'effectue en position *para* (schéma 12.46) sauf si elle est occupée par un groupe : dans ce cas, elle est orientée en *ortho* (mais avec de faibles rendements). Le phénol peut être substitué par des groupes alkyles, alkoxy, formyle, carboxy, des halogènes ou nitro.

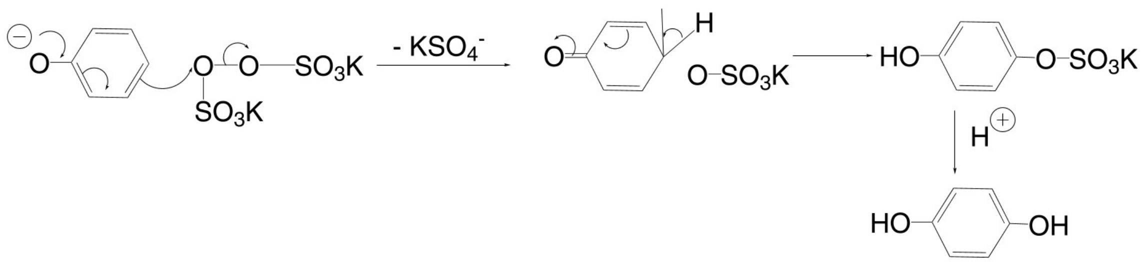


Schéma 12.46

Les phénols qui possèdent un groupe alkyle en position *ortho* sont oxydés par l'acide chromique (diéthyléther / CrO_3 dans l'eau) en *p*-quinones. On, peut aussi utiliser le sel de *Frémy*, radical stable (nitrosodisulfonate de potassium, $(KSO_3)_2N\text{-}O\bullet$), ou le nitrate de thallium(III).

Les diphénols sont de très puissants réducteurs : une solution aqueuse incolore de catéchol (*ortho*-dihydroxyphénol) s'oxyde au contact de l'oxygène. Ce composé réduit une solution froide de nitrate d'argent ainsi que la liqueur de *Fehling.* Il est oxydé par l'oxyde d'argent en *ortho*-benzoquinone.

De même, une solution de chlorure ferrique suffit pour oxyder l'hydroquinone (*para*-dihydroxybenzène) en *para*-benzoquinone. Les sels de diazonium l'oxydent aussi, ce qui ne permet pas des réactions de couplage (§ 8.4.1i).

Le résorcinol (*méta*-dihydroxybenzène) est moins réducteur que le catéchol ou l'hydroquinone. Il ne réduit qu'à chaud le **réactif de *Tollens*** et la **liqueur de *Fehling*.**

Le réactif de *Tollens* est une solution de nitrate d'argent(I) ammoniacale qui est réduite en argent(0) métallique.

La liqueur de *Fehling* est une solution alcaline de tartrate cuivrique, préparée juste avant son utilisation, par addition d'une solution de sulfate de cuivre(II) à une solution alcaline de tartrate de sodium et de potassium tétrahydraté (sel de *Rochelle*) : cette liqueur bleue, qui est une solution d'un complexe cuprique de deux ions tartrates, est réduite en oxyde de cuivre(I) insoluble dans l'eau, de couleur rouge qui précipite du milieu.

Les *ortho* et *para*-hydroquinones sont oxydées très facilement en quinones correspondantes par le bichromate de potassium en présence d'acide sulfurique, mais aussi par l'acide periodique ou le tétracétate de plomb (schéma 12.47).

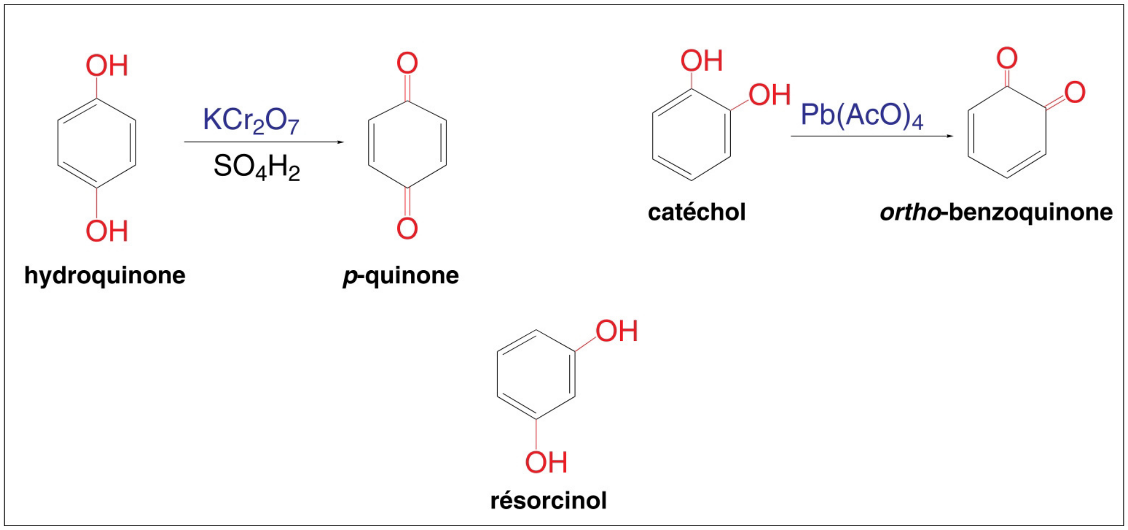


Schéma 12.47

L'oxydation du catéchol par l'acide periodique s'effectue selon le mécanisme indiqué dans le schéma 12.48.

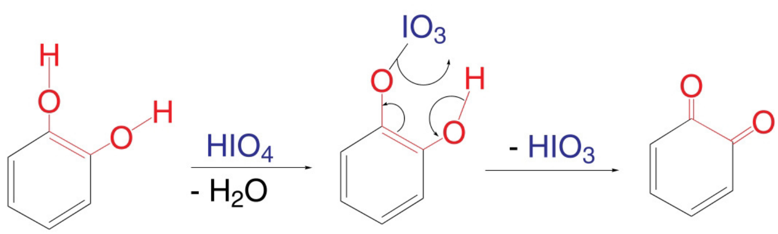


Schéma 12.48

Le *p*-diaminobenzène (ou *p*-phénylènediamine) est oxydé par l'acide chromique en *p*-quinone. Le même oxydant transforme l'aniline en *p*-quinone (schéma 12.49).

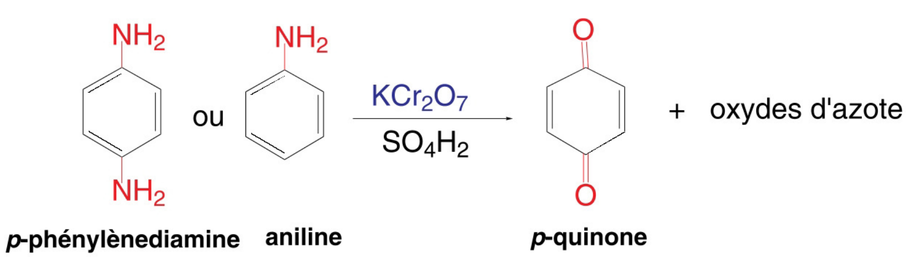


Schéma 12.49

L'équilibre rédox qui lie l'hydroquinone à la quinone fait intervenir 3 entités mésomères : un ion *p*-hydroxyphénoxyle qui résulte du retrait d'un proton, puis un radical *p*-hydroxyphénoxyle, par retrait d'un électron de l'entité précédente, et enfin, un radical-anion semiquinonique, par retrait d'un proton de l'entité précédente. En perdant un électron, cette dernière entité devient la *p*-quinone (schéma 12.50).

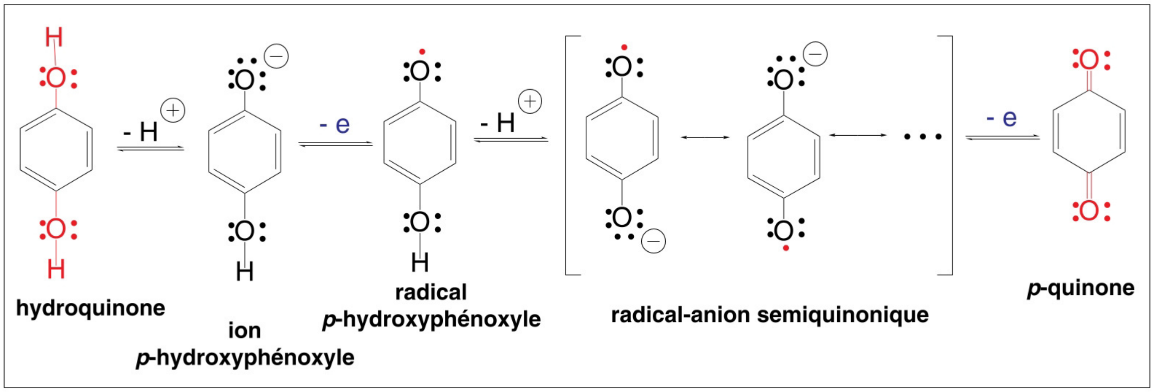


Schéma 12.50

12.9 Aldéhydes et cétones

Les aldéhydes sont des réducteurs puissants, leur oxydation est donc très facile : ainsi, l'oxydation des alcools primaires si elle n'est pas ménagée, peut conduire aux acides, produits d'oxydation des aldéhydes (schéma 12.51).

$$\underset{\text{alcool primaire}}{RCH_2OH} \xrightarrow{[O]} \underset{\text{aldéhyde}}{RCHO} \xrightarrow{[O]} \underset{\text{acide}}{RCOOH}$$

Schéma 12.51

Seuls, les aldéhydes aliphatiques (y compris les sucres, aldoses) réduisent la liqueur de *Fehling* (§ 12.8). Tous les aldéhydes aliphatiques et aromatiques réduisent le réactif de *Tollens* (solution ammoniacale de nitrate d'argent) en produisant de l'argent métallique qui se dépose sur le verre du récipient dans lequel se fait la réaction (formation d'un miroir d'argent) (schéma 12.52) :

$$RCHO + 2Ag(NH_3)_2OH \longrightarrow RCO_2NH_4 + 2Ag + 3\,NH_3 + H_2O$$

Schéma 12.52

Les aldéhydes sont très facilement oxydés par l'acide nitrique (méthode industrielle), le permanganate, ou le bichomate de potassium, en acides correspondants. Avec le bichromate, il est vraisemblable que le mécanisme débute par la formation d'un hydrate qui est ensuite oxydé comme les alcools primaires ou secondaires par formation d'esters (schéma 12.53) :

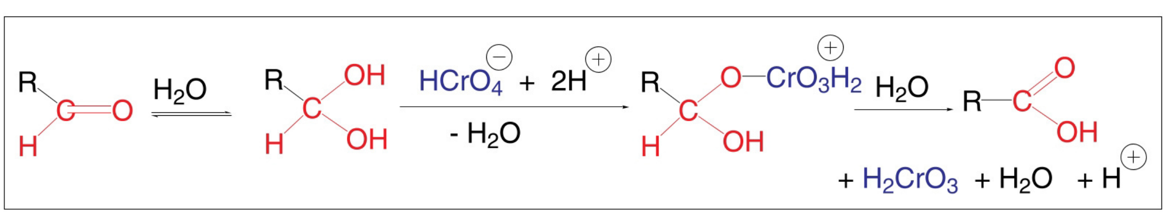


Schéma 12.53

Les aldéhydes aromatiques sont oxydés par l'oxygène de l'air en acides aromatiques correspondants. La réaction est plus lente avec les aldéhydes aliphatiques.

Les cétones aliphatiques sont moins réductrices que les aldéhydes. Elles ne réduisent pas la liqueur de *Fehling*, ni le réactif de *Tollens*, à l'exception des α-hydroxycétones.

Les oxydants comme l'acide nitrique, l'acide chromique, ou le permanganate de potassium oxydent les cétones en attaquant le carbone en α du groupe carbonyle, et si le choix existe, celui qui est le moins hydrogéné.

Si les deux carbones en α de ce groupe portent le même nombre d'hydrogènes, l'attaque a lieu préférentiellement sur le carbone qui appartient au groupe le plus volumineux (schéma 12.54).

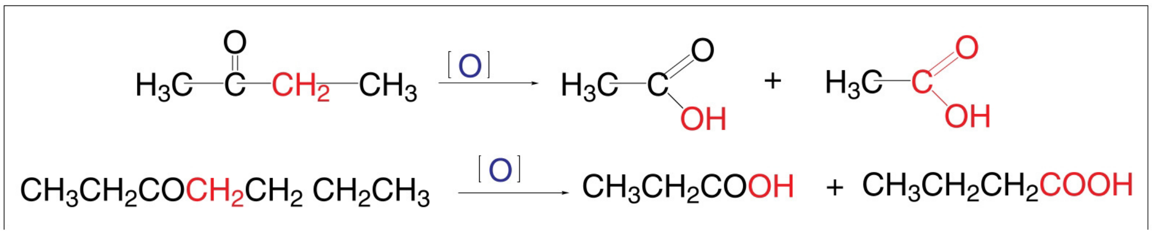


Schéma 12.54

Les cétones alicycliques sont oxydées avec ouverture du cycle conduisant à des diacides : c'est le cas de la cyclohexanone qui fournit l'acide adipique (méthode industrielle) (schéma 12.55). La même réaction peut être effectuée avec le permanganate en milieu sodique. C'est la forme énol ou énolate qui intervient dans ces réactions.

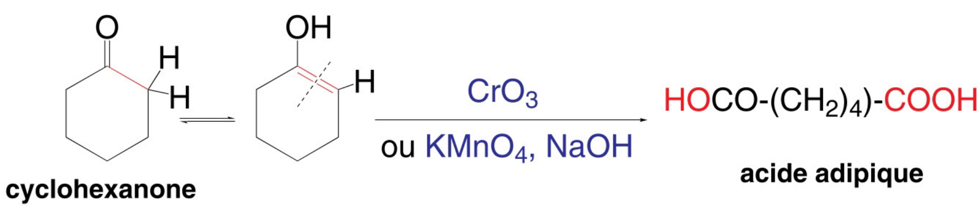


Schéma 12.55

L'acétophénone est oxydée par le permanganate de potassium à froid en acide phénylglyoxylique puis, si l'oxydation est poursuivie, en acide benzoïque.

- Réaction d'oxydation de *Baeyer-Villiger*

Les cétones aliphatiques et l'acétophénone donnent lieu à une oxydation par l'acide de *Caro* ou acide permonosulfurique, H_2SO_5, les acides peroxybenzoïque, peroxyacétique et monoperoxyphtalique (le plus souvent dans le chloroforme), ou le peroxyde d'hydrogène. C'est **l'oxydation de *Baeyer-Villiger*** (1899) qui conduit à partir d'une cétone RCOR', à un ester RCOOR', *via* un réarrangement intramoléculaire. Le peroxyacide s'additionne d'abord sur le groupe carbonyle de la cétone, puis un des groupes de la cétone migre pour former l'ester (schéma 12.56). Le choix du groupe R ou R' de la cétone qui migre est dans l'ordre : tertiaire $>$ secondaire $>$ primaire, et d'une manière générale le plus volumineux.

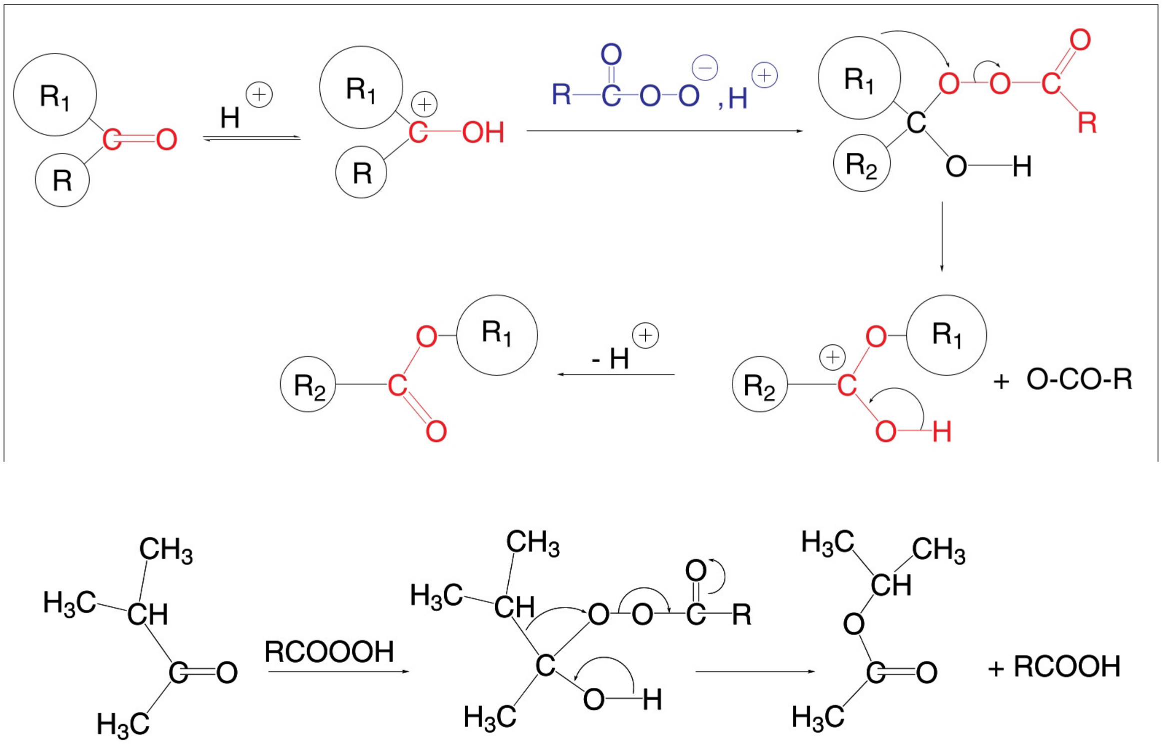


Schéma 12.56

Les méthylalkylcétones forment toujours des acétates. Les cétones cycliques sont oxydées en lactones. Les anhydrides d'acides sont obtenus à partir des α-dicétones, et les esters d'énols, à partir des cétones α,β-insaturées (schéma 12.57).

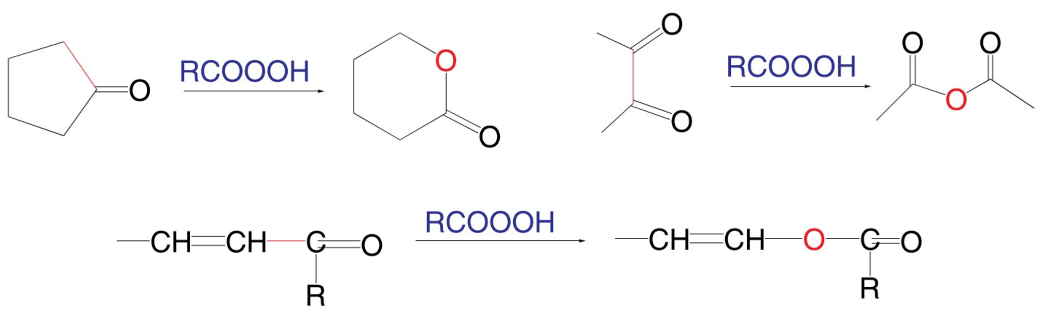


Schéma 12.57

- Réaction d'oxydation de *Dakin*

Une réaction qui possède quelques similitudes de mécanisme avec l'oxydation de *Baeyer-Villiger* est **la réaction de *Dakin*** (1909) qui consiste à remplacer un groupe aldéhyde ou cétonique aromatique par un groupe hydroxy phénolique par action du peroxyde d'hydrogène en milieu basique (NaOH, KOH, hydroxydes de benzyltriméthylammonium ou de tétraméthylammonium) (schéma 12.58). Pour que la réaction ait lieu, la présence d'un groupe hydroxy ou amino en position *ortho* ou *para* sur le cycle est nécessaire car leur caractère électrodonneur favorise la migration du cycle aromatique.

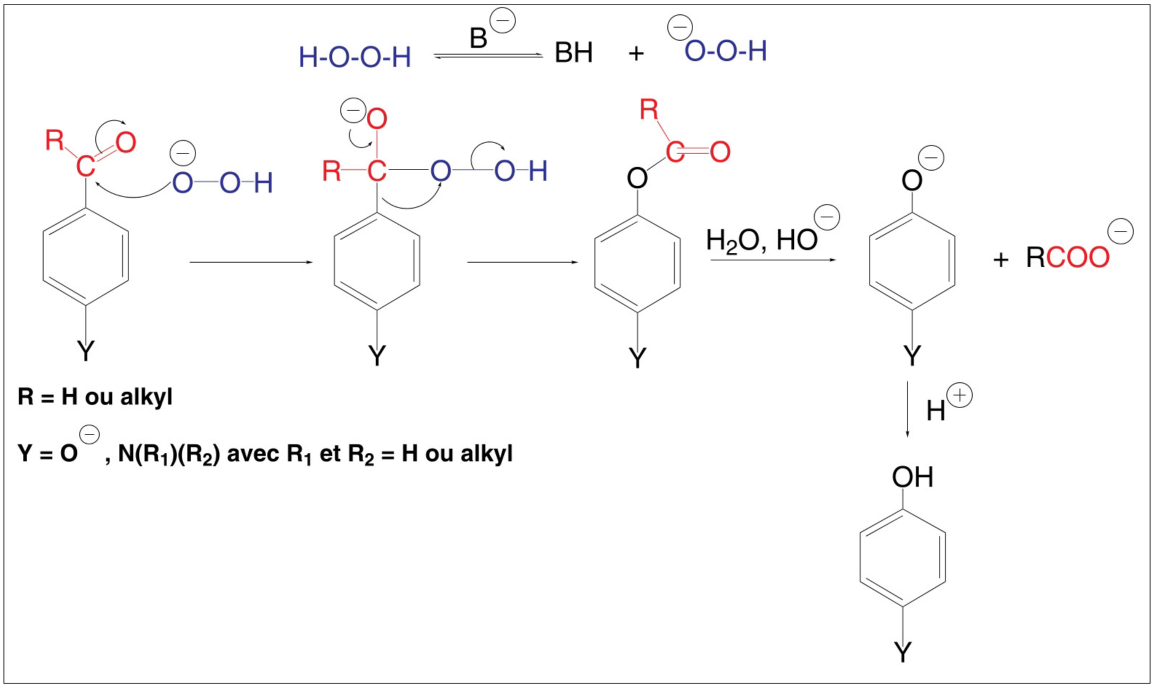


Schéma 12.58

Les *m*-hydroxybenzaldéhydes ne réagissent pas.

Les *ortho*- et *para*-méthoxybenzaldéhydes (*o*- ou *p*-anisaldéhydes) sont oxydés par le peroxyde d'hydrogène en milieu acide.

Le groupe méthylène situé en α du groupe carbonyle d'une cétone peut être oxydé par l'oxyde de sélénium ou le pentoxyde d'azote, N_2O_5, ce qui conduit à une α-dicétone. Avec l'oxyde de sélénium, le mécanisme se fait *via* un acide β-cétoséléninique (schéma 12.59).

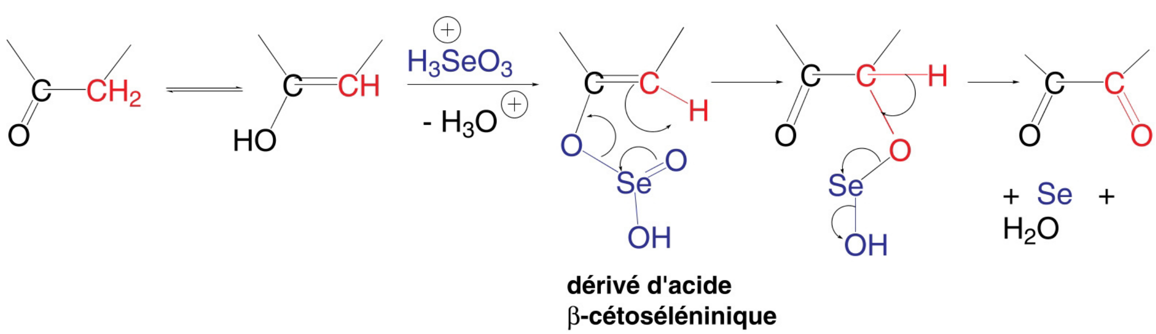


Schéma 12.59

La présence d'un groupe aryle ou d'une double liaison liés au méthylène ne perturbe pas la réaction.

Ce type d'oxydation a lieu aussi sur les méthylènes en α de groupes esters.

Enfin, lorsqu'un composé de formule, ArCO-$(CH_2)_3$-R, est mis en présence d'un oxydant comme le bichromate de potassium ou le permanganate, sous une lumière puissante, la 1,4-dicétone, ArCO-$(CH_2)_2$-COR, est formée.

Les composés de la forme RCO-$(CH_2)_3$-R' sont oxydés par le persulfate de sodium, $Na_2S_2O_8$, en présence de sulfate ferreux, en un mélange de 1,3 et 1,4-dicétones, RCO-CH_2-CO-CH_2R', et RCO-$(CH_2)_2$-CO-R'.

12.10 Halogénures

Les halogénures d'alkyles primaires, sauf les fluorures, sont oxydés en aldéhydes correspondants par le diméthylsulfoxyde (schéma 12.60), par chauffage. Le mécanisme de cette réaction est identique à celui donné pour les tosylates dérivés d'alcools primaires (schéma 12.35).

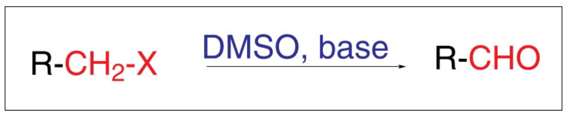


Schéma 12.60

- Réaction de *Sommelet*

Une autre réaction qui permet d'oxyder des dérivés halogénométhylés de cycles aromatiques ($ArCH_2X$), dont les halogénures de benzyle, en aldéhydes aromatiques est la **réaction de *Sommelet*** (1913) qui utilise l'hexaméthylènetétramine (**HMTA**) formée par action de l'ammoniac sur le méthanal (schéma 12.61).

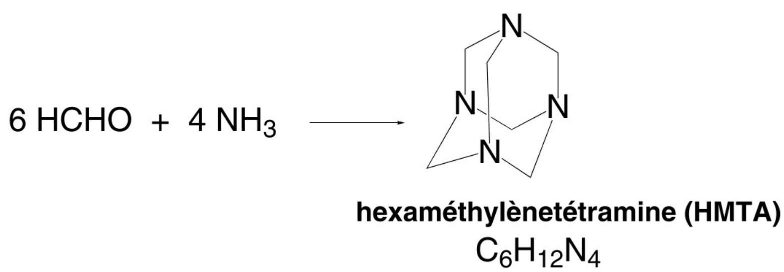


Schéma 12.61

Dans le cas du chlorure de benzyle (schéma 12.62), la réaction avec le HMTA forme le sel correspondant qui est ensuite hydrolysé en milieu aqueux neutre, ou, le plus souvent, dans un mélange hydroalcoolique, ce qui conduit à la benzylamine, *via* la méthylènebenzylamine. Cette première partie de la réaction qui fournit l'amine est connue sous le nom de **réaction de *Delépine*** (1895).

L'amine réagit ensuite en partie avec le formaldéhyde présent dans le milieu et provenant de l'hexaméthylènetétramine, avec formation réversible de l'imine correspondante, la méthylènebenzylamine. La réaction de cette imine sur la benzylamine encore présente dans le milieu est une dismutation qui produit l'imine du benzaldéhyde (oxydation de la benzylamine) immédiatement hydrolysée en benzaldéhyde, et la *N*-méthylbenzylamine (réduction du méthylènebenzylamine). Il y a finalement transfert d'un ion hydrure d'une molécule de benzylamine vers l'imine.

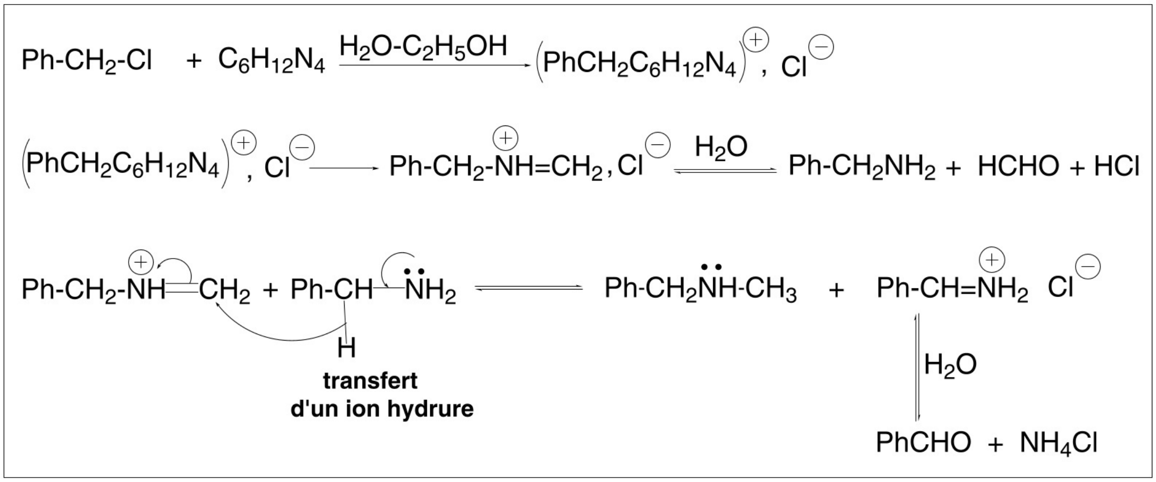


Schéma 12.62

La réaction est fortement influencée par les facteurs stériques : les halogénures de benzyle *o,o*-disubstitués ne conduisent pas aux aldéhydes attendus. La réaction permet de préparer des *m*- et *p*-dialdéhydes aromatiques. La réaction effectuée avec des halogénures aliphatiques ne permet pas d'obtenir les aldéhydes, ou en très faibles rendements, en raison de nombreuses réactions secondaires. Dans le cas des hétérocycles azotés (par exemple, la pyridine), les dérivés chlorométhylés étant difficiles à préparer, on préfère utiliser le dérivé aminométhylé (préparé par réduction du nitrile correspondant) et le faire réagir directement avec le HMTA qui joue alors le rôle du dérivé méthylène de l'ammoniac, « CH_2=NH ». La réaction s'effectue alors en milieu acide (schéma 12.63).

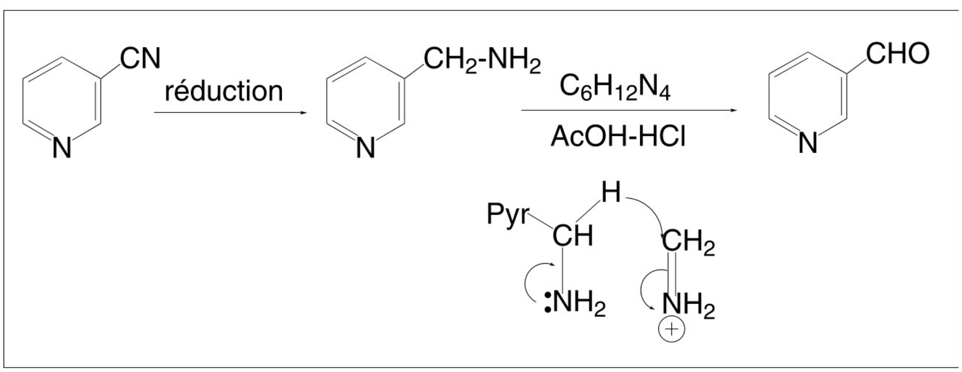


Schéma 12.63

12.11 Amines

L'oxydation des amines, qu'elles soient primaires, secondaires ou tertiaires, conduit à divers composés dont la nature dépend pour chacune des trois classes, de l'oxydant et des groupes substituants (schéma 12.64).

Les amines primaires aliphatiques dont le groupe amino est lié à un carbone primaire ou secondaire sont oxydées respectivement par le permanganate de potassium en aldimines et cétimines, lesquelles, par hydrolyse, fournissent des aldéhydes et des cétones.

Avec **l'acide de *Caro*** ou acide persulfurique, H_2SO_5, l'oxydation, dans le premier cas, fournit un mélange de *N*-alkylhydroxylamine, d'aldoxime, et d'acide hydroxamique, et dans le second cas, un cétoxime.

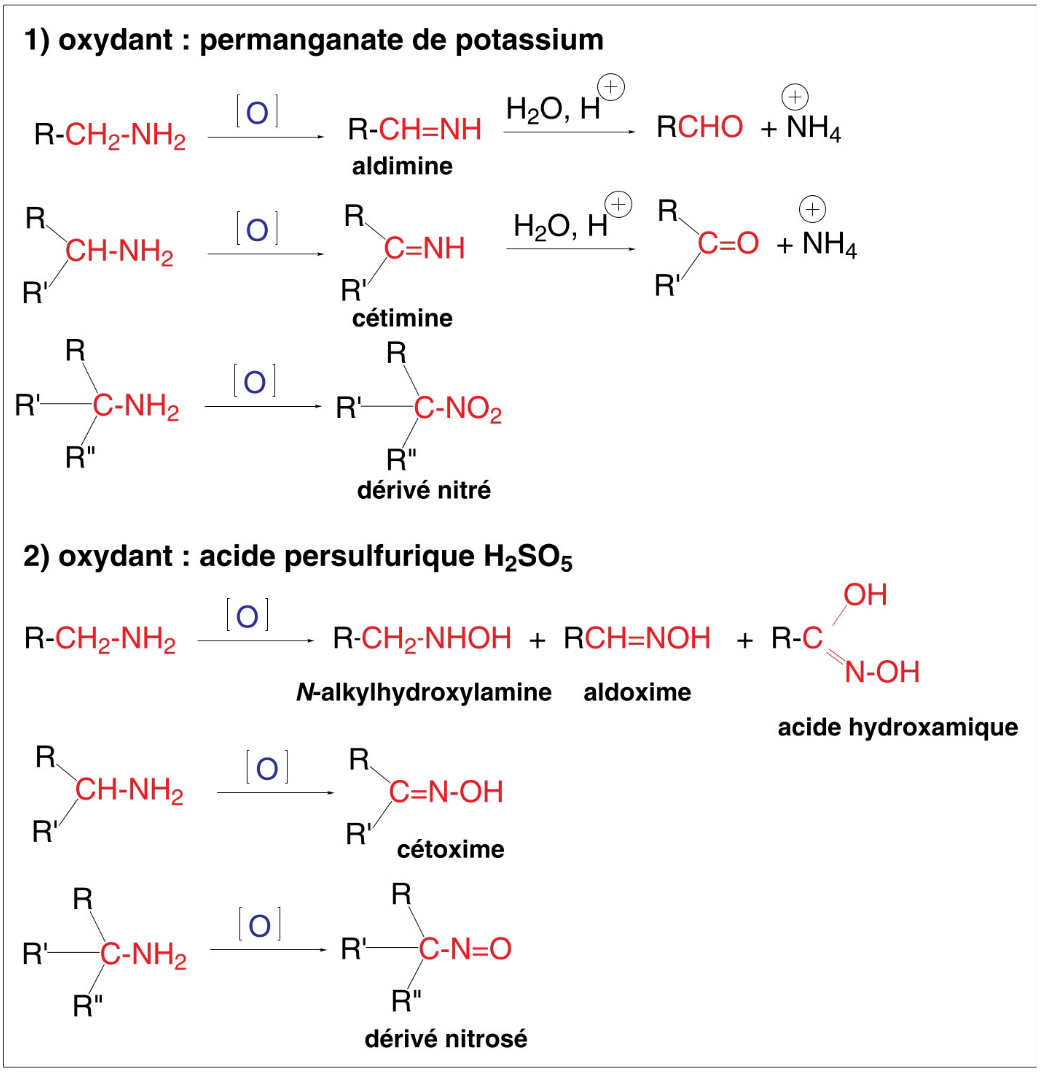


Schéma 12.64

Lorsque le groupe amino est lié à un carbone tertiaire, l'oxydation par le permanganate de potassium conduit à un composé nitré, et avec l'acide de *Caro*, à un dérivé nitrosé.

La formation de cétimine (déshydrogénation) à partir d'amine aliphatique primaire avec NH_2 lié à un carbone secondaire, dans le but de préparer une cétone par hydrolyse, est le plus souvent effectuée par Ag(II) formé *in situ* par action de persulfate de sodium sur du nitrate d'argent (schéma 12.65).

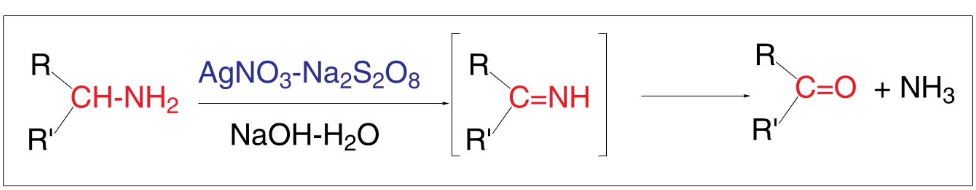


Schéma 12.65

De nombreux autres oxydants peuvent être utilisés comme l'hypochlorite de sodium avec catalyse par transfert de phase, le nitrosobenzène ou le *N*-bromoacétamide, $CH_3CONHBr$, dans le cas d'amines benzyliques.

Les amines secondaires aliphatiques sont oxydées en tétraalkylhydrazines par le permanganate de potassium et en dialkylhydroxylamine par le peroxyde d'hydrogène (schéma 12.66).

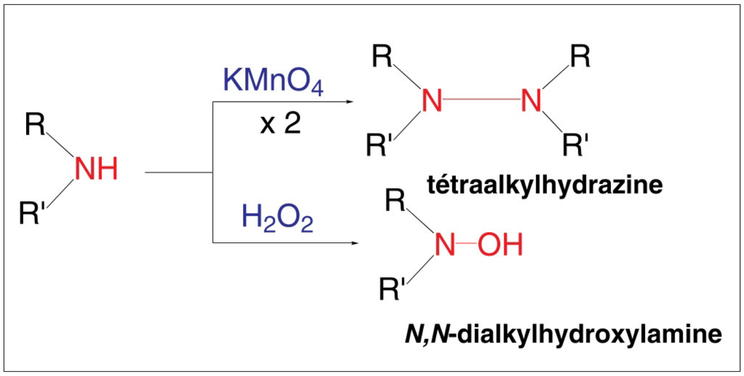


Schéma 12.66

Les amines tertiaires aliphatiques ne réagissent pas avec le permanganate de potassium sauf si un groupe méthylène est en position α de l'azote. Dans ce cas, il se forme une ènamine qui, par hydrolyse, fournit un aldéhyde (qui peut s'oxyder en acide) et une amine secondaire. D'autres oxydants ont une réaction semblable : il s'agit de l'acétate mercurique et du bioxyde de manganèse (schéma 12.67).

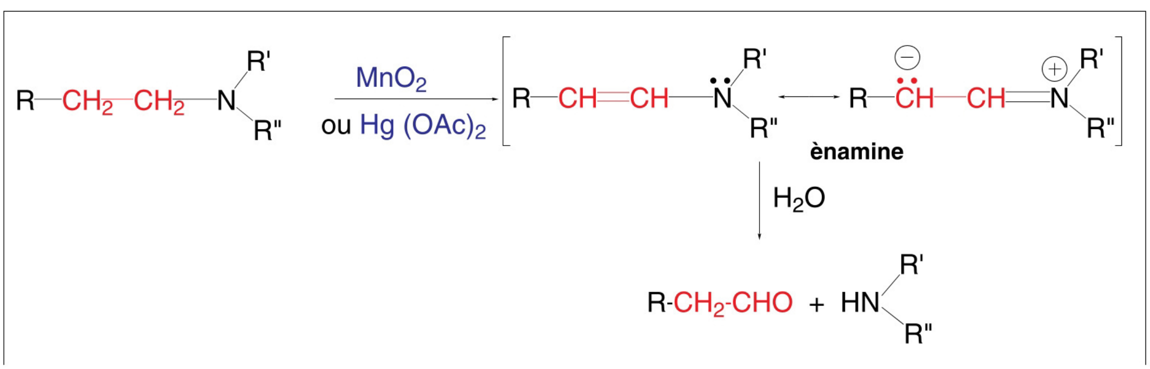


Schéma 12.67

De nombreux oxydants sont capables de déshydrogéner les amines primaires ayant $C_\alpha H_2$, $R\text{-}CH_2NH_2$, en nitriles correspondants RCN : on peut citer le tétracétate de plomb, $Pb(OAc)_4$, le système persulfate de potassium-sulfate de nickel $K_2S_2O_8\text{-}NiSO_4$, et plus particulièrement, Ie pentafluorure d'iode, IF_5, réaction suivie d'une hydrolyse (schéma 12.68).

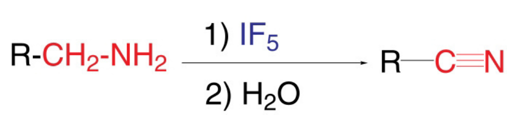


Schéma 12.68

Les amines secondaires sont déshydrogénées en imines par le système diméthylsulfoxyde–chlorure d'oxalyle, ClCO-COCl, parmi d'autres.

Le palladium est utilisé à la fois pour les amines primaires et secondaires. Il conduit dans les deux cas à une imine qui réagit avec l'amine encore présente ou une autre amine ajoutée au milieu ce qui conduit à un aminal. Ce dernier perd une molécule d'ammoniac en formant une imine qui est réduite dans les conditions de la réaction en amine secondaire (schéma 12.69).

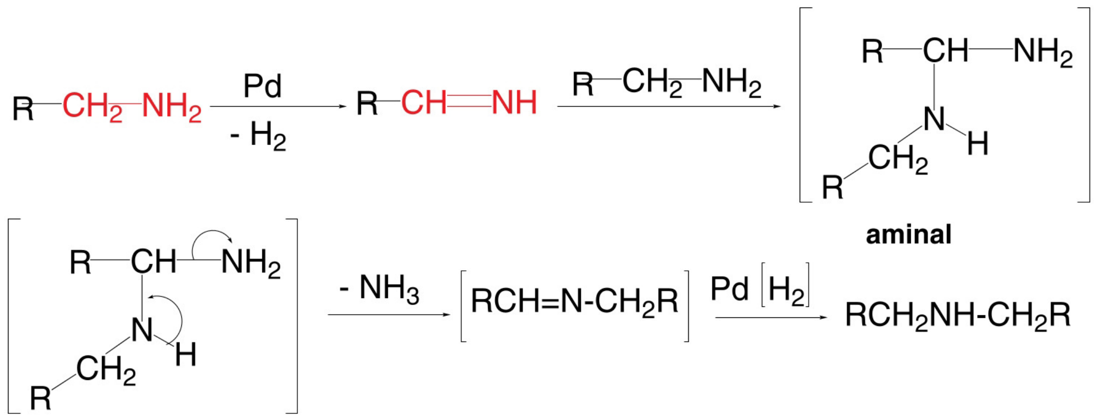


Schéma 12.69

Le peroxyde d'hydrogène, les peracides organiques, l'acide de *Caro* ou l'ozone transforment les amines aliphatiques tertiaires en oxydes d'amines. Un exemple est donné avec l'acide de *Caro* (schéma 12.70).

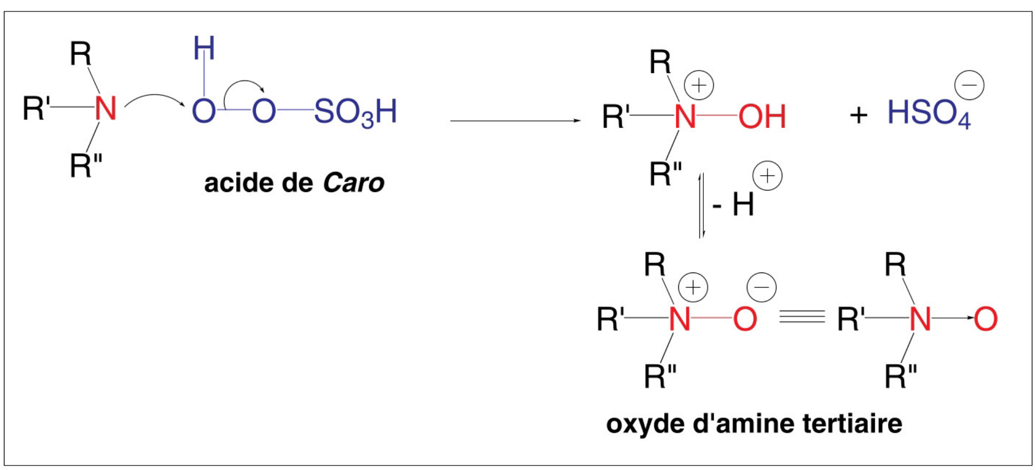


Schéma 12.70

Il se forme d'abord un complexe entre l'amine et l'oxydant qui a pu être isolé dans certains cas. Celui-ci se décompose ensuite en libérant l'oxyde d'amine. Les oxydes d'amines sont des composés basiques qui forment des sels avec les halogénures d'hydrogène et les halogénures d'alkyles (schéma 12.71).

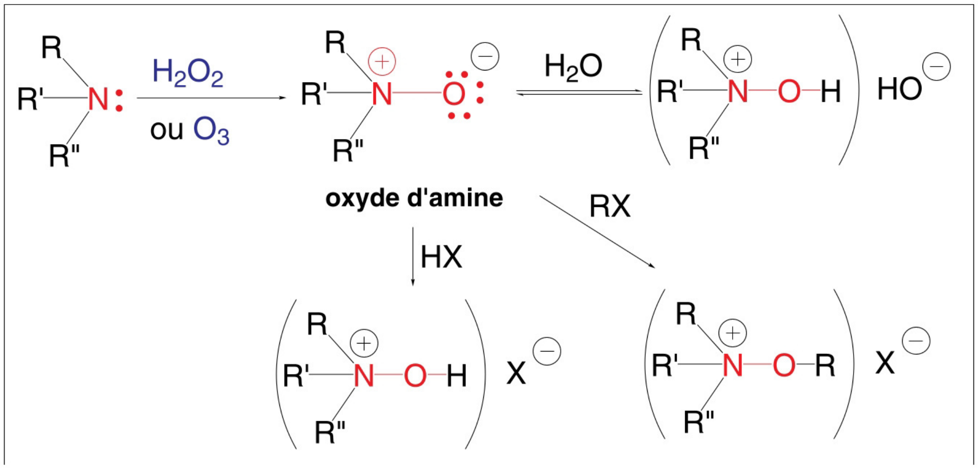


Schéma 12.71

La pyridine est oxydée en oxyde de pyridinium par action des peroxyacides ou du peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique (schéma 12.72).

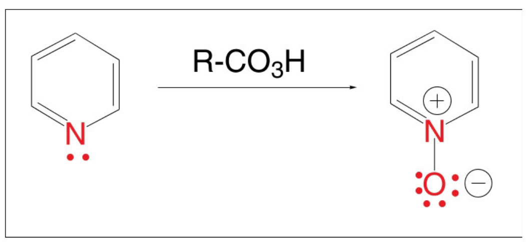


Schéma 12.72

L'aniline fournit divers composés d'oxydation suivant le l'oxydant utilisé. L'acide de *Caro* fournit le nitrosobenzène, l'acide peroxytrifluoroacétique, le nitrobenzène, l'acide chromique, la *p*-benzoquinone et l'hypochlorite de sodium, une coloration pourpre typique de l'aniline (schéma 12.73).

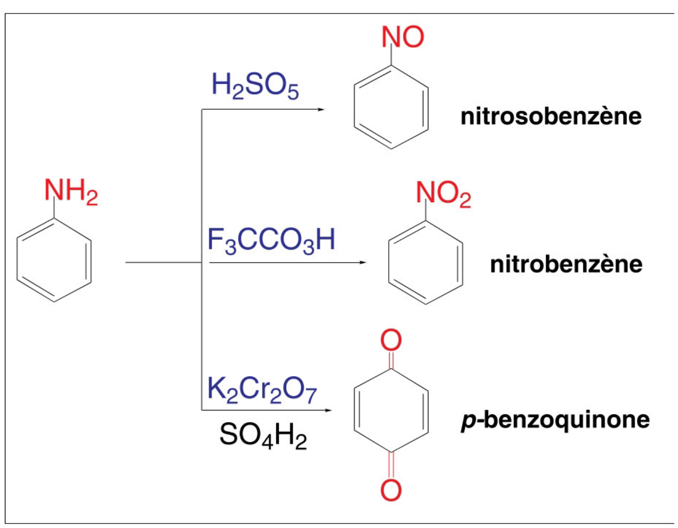


Schéma 12.73

L'oxydation des amines primaires aromatiques en composés azoïques est réalisée par le dioxyde de manganèse, mais aussi l'oxygène en milieu basique ou le tétracétate de plomb (schéma 12.74).

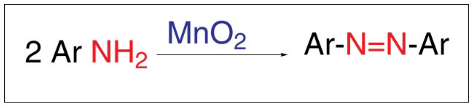


Schéma 12.74

La diphénylamine est oxydée par le permanganate de potassium dans l'acétone en tétraphénylhydrazine. La diphénylamine, mise en solution dans un solvant non polaire comme le benzène, produit une coloration verte qui résulte de la formation de radicaux, $(Ph)_2N\bullet$, lesquels se couplent pour former la tétraphénylhydrazine (schéma 12.75).

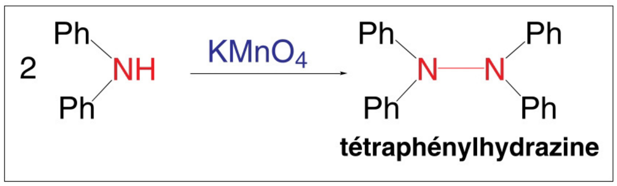


Schéma 12.75

L'*ortho*phénylènediamine, traitée par le chlorure ferrique, conduit à la 2,3-diaminophénazine. La *para*phénylènediamine est oxydée en *p*-benzoquinone par l'action du bichromate de potassium dans l'acide sulfurique (schéma 12.76).

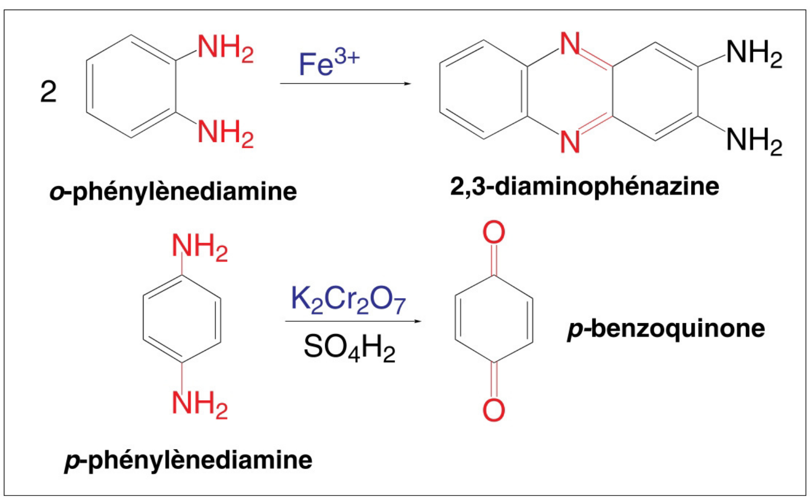


Schéma 12.76

12.12 Hydrazines et hydrazones

Les monoalkyl et monoarylhydrazines, mais aussi les *N,N'*-diaryl ou *N,N'*-dialkylhydrazines sont facilement oxydées, par de nombreux oxydants comme l'oxygène en présence de soude, le ferricyanure de potassium, $Fe(CN)_6K_3$, le chlorure cuivrique, $CuCl_2$,

l'oxyde mercurique, HgO, l'hypobromite de sodium, NaOBr, parmi d'autres. Avec les hydrazines monosubstituées, un carbure est obtenu à côté d'azote, *via* un intermédiaire dérivé du diimide ou diazène. Pour les hydrazines *N*,*N'*-disubstituées, des composés azoïques de configurations *Z* et *E* sont formés, sauf dans le cas du bioxyde de manganèse, MnO_2, pour lequel l'isomère *Z* est obtenu majoritairement (schéma 12.77).

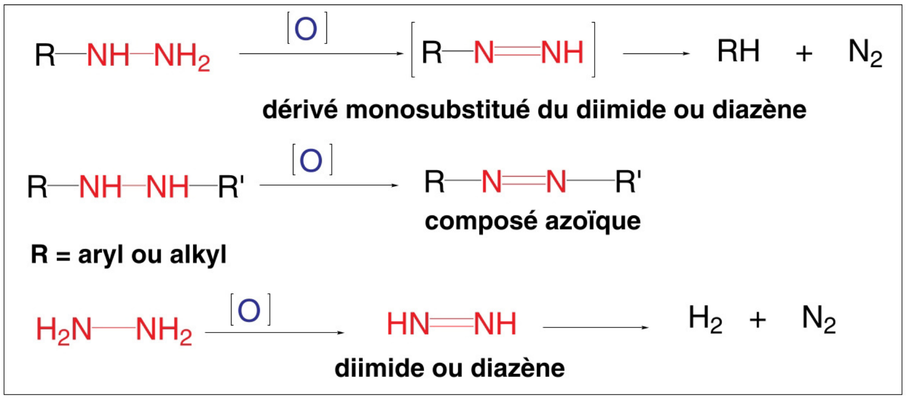


Schéma 12.77

L'hydrazine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène à basse température, en diimide ou diazène, composé solide instable. C'est un puissant réducteur de doubles et triples liaisons carbone-carbone et de liaisons -N=N- (voir schéma 13.7), et qui libère de l'hydrogène et de l'azote en se décomposant.

Les hydrazones, formées à partir de l'hydrazine et d'une cétone, sont oxydées en composés diazoïques par l'oxyde mercurique, le tétracétate de plomb, ou l'oxyde d'argent (schéma 12.78).

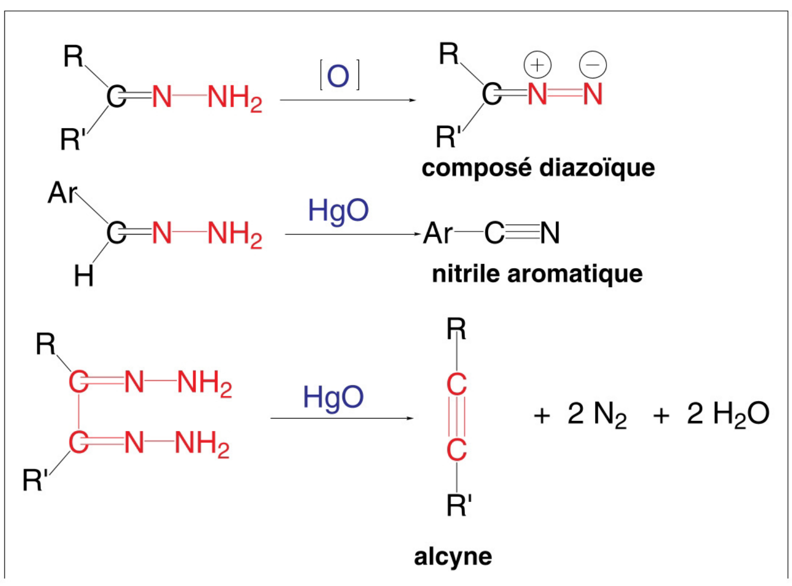


Schéma 12.78

Les hydrazones dérivées d'un aldéhyde aromatique sont oxydées dans l'éthanol en nitriles. Celles dérivées d'α-dicétones sont oxydées en présence d'oxyde mercurique ou d'oxyde d'argent, Ag_2O, en alcynes, réaction souvent utilisée pour préparer des cycloalcynes.

12.13 Composés soufrés

Les thiols RSH sont oxydés en disulfure R-S-S-R (**couplage oxydatif**) par les oxydants doux comme l'air (surtout si une base est présente), le peroxyde d'hydrogène, le chlorure cuivrique, l'acétate de thallium(III), l'iode dans le diméthylsulfoxyde, ou l'hypochlorite de sodium. La réaction est réversible en présence d'un réducteur : c'est le cas de l'équilibre rencontré souvent en biochimie entre les acides α-aminés, cystéine et cystine (schéma 12.79).

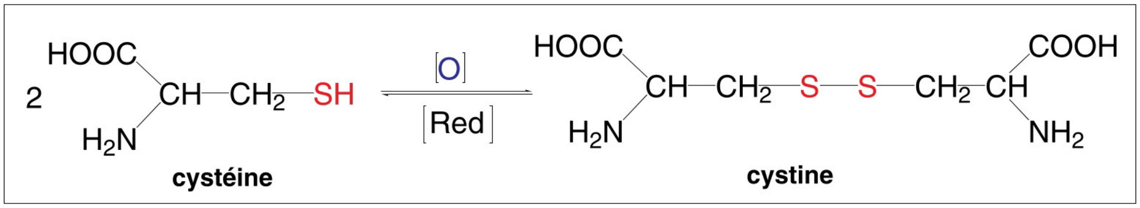


Schéma 12.79

Avec l'oxygène, la réaction est complexe et fait intervenir des anions, des radicaux et des radicaux-anions. Après retrait du proton de RSH par une base, l'anion thiolate est oxydé par l'oxygène en un radical libre, lequel effectue un couplage pour former le disulfure (schéma 12.80).

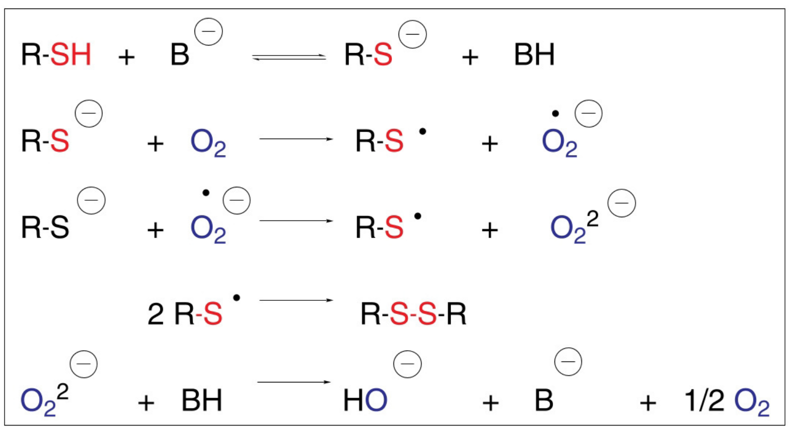


Schéma 12.80

Les thiolates traités par l'iode sont aussi oxydés en disulfures.

L'acide nitrique et le permanganate de baryum oxydent les thiols en acides sulfoniques (schéma 12.81).

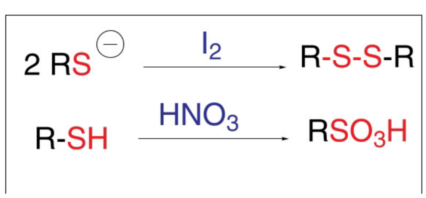


Schéma 12.81

Les thioéthers, sous l'action du peroxyde d'hydrogène dans l'acide acétique glacial (anhydre), sont d'abord oxydés en sulfoxydes, puis en sulfones, si un excès de peroxyde d'hydrogène est présent.

Cette dernière réaction est aussi réalisée par le permanganate de potassium. L'acide périodique à 0 °C conduit seulement aux sulfoxydes, tandis qu'à température plus élevée, les sulfones sont obtenues (schéma 12.82).

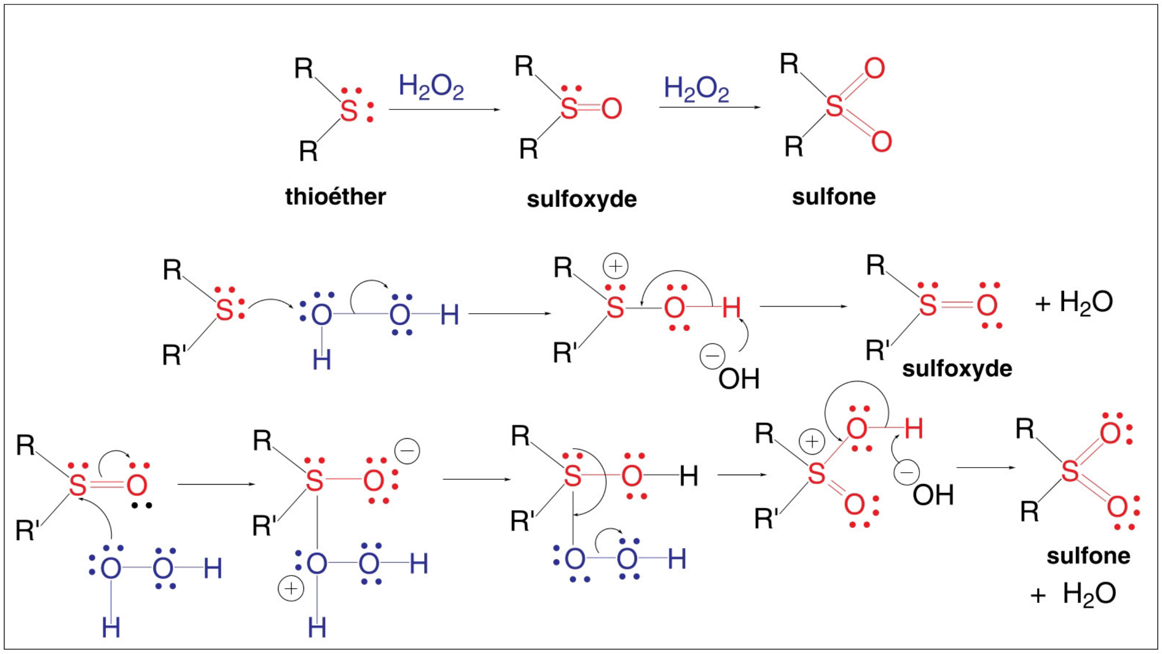


Schéma 12.82

12.14 Couplage oxydatif de molécules Z-CH_2-Z avec Z = groupe électroattracteur

Le couplage oxydatif de molécules de type Z-CH_2-Z, où Z représente un groupe électroattracteur -*I* ou -*M* s'effectue, soit par oxydation directe par les oxydes de plomb, PbO_2, ou d'argent, Ag_2O, parmi d'autres, soit, après formation de leurs sels, par action de l'iode. Des dérivés d'alcanes symétriques en sont le résultat (schéma 12.84).

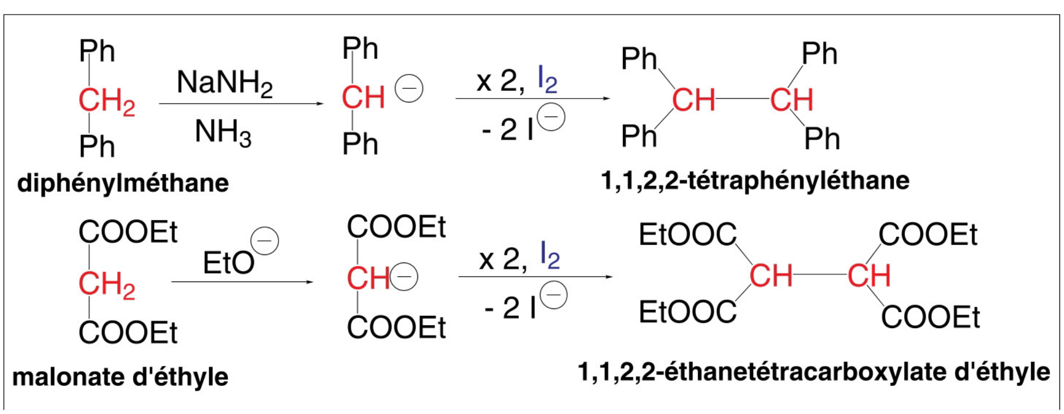


Schéma 12.84

12.15 Oxydations des éthers en esters

Les éthers qui possèdent au moins un groupe primaire aliphatique de la forme, R-CH_2-O-R', sont oxydés directement en esters, R-CO-O-R', par le tétroxyde de ruthénium (schéma 12.85).

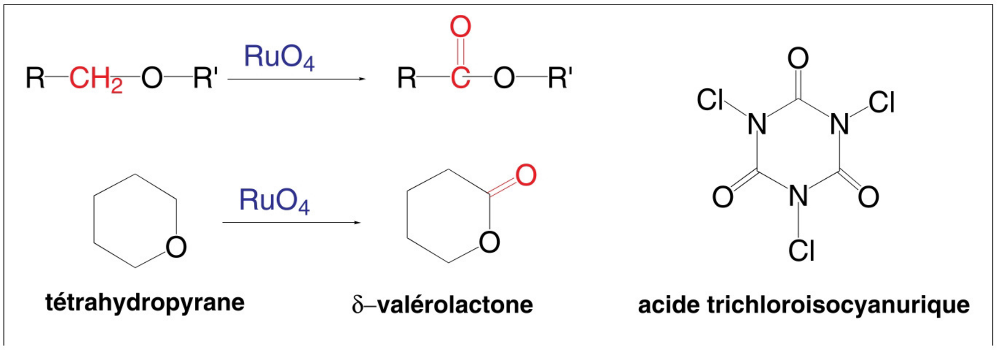


Schéma 12.85

D'autres oxydants comme l'anhydride chromique dans l'acide sulfurique, ou l'acide trichloroisocyanurique permettent aussi cette réaction. Si l'éther est cyclique, l'oxydation conduit à une lactone.

12.16 Décarboxylation oxydative des acides

Le tétracétate de plomb, $Pb(OAc)_4$, a la propriété d'effectuer de nombreuses réactions d'oxydation avec les acides carboxyliques, RCOOH, pouvant conduire à des mélanges de divers composés dont un alcane, RH, un ester, ROAc, un alcène si un méthyne est présent en α du groupe carboxyle et d'autres produits résultant de réarrangements divers (schéma 12.86). D'autres oxydants dérivés de Ag(II), Mn(III), Ce(IV) et Co(III) fournissent des résultats équivalents.

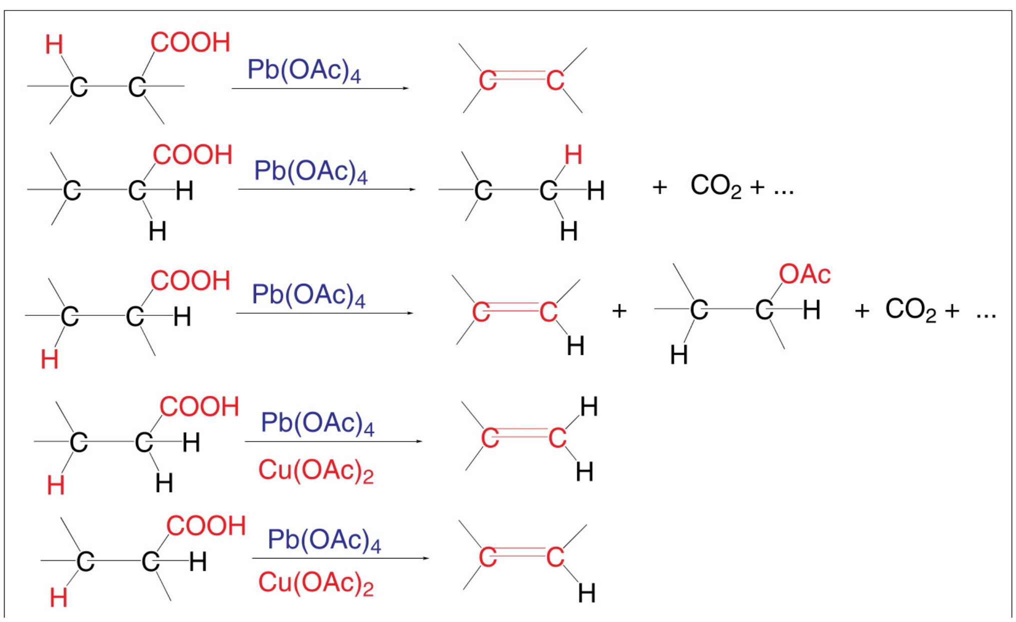


Schéma 12.86

Lorsque R est un groupe tertiaire, l'alcène qui provient d'une élimination de H du méthyne en position β et de COOH est très majoritaire. Si R est primaire ou secondaire, l'alcène ne peut être obtenu avec de bons rendements qu'en présence d'acétate cuivrique $Cu(OAc)_2$ à côté du tétracétate de plomb. L'absence d'acétate de cuivre conduit principalement à des alcanes pour les acides primaires, et à des esters ou / et des alcènes pour les acides secondaires. Des esters sont majoritaires dans le cas où les acides sont β,γ-insaturés ou benzyliques.

La plupart des réactions effectuées avec le tétracétate de plomb sont radicalaires ce qui explique les nombreux produits possibles.

La première partie du mécanisme consiste en un échange de groupe(s) acétyloxy, OAc, par RCOO, ce qui fournit les composés **A** et/ ou **B** (schéma 12.87).

$$\text{Pb(OAc)}_4 + 1 \text{ ou } 2 \text{ R-COOH} \longrightarrow \underset{\mathbf{A}}{\text{Pb(OAc)}_3\text{OCO-R}} \text{ et } \underset{\mathbf{B}}{\text{Pb(OAc)}_2\text{(OCO-R)}_2}$$

Schéma 12.87

Dans le cas du composé **A** (pour le composé **B**, le mécanisme est de même nature), un mécanisme radicalaire en chaîne (schéma 12.88) est initié par la formation d'un radical, $Pb(OAc)_3$, (radical **C**), d'un autre radical R•, et d'anhydride carbonique. La propagation de la chaîne s'effectue à travers deux réactions : la première est l'attaque du radical R• sur le composé **A** qui conduit à un nouveau radical, •$Pb(OAc)_2OCOR$, (radical **D**) accompagné d'un anion acétate et d'un carbocation R^+. Le radical **D** se dégrade ensuite en radical alkyle R•, anhydride carbonique et acétate de plomb(II).

$$\text{Pb(OAc)}_2\text{OCO-R} \longrightarrow \underset{\mathbf{C}}{{}^\bullet\text{Pb(OAc)}_3} + \text{R}^\bullet + \text{CO}_2 \quad \textbf{(initiation)}$$

$$\text{R}^\bullet + \underset{\mathbf{A}}{\text{Pb(OAc)}_3\text{)OCO-R}} \longrightarrow \text{R}^{\oplus} + \underset{\mathbf{D}}{{}^\bullet\text{Pb(OAc)}_2\text{OCO-R}} + \text{AcO}^{\ominus}$$

$$\underset{\mathbf{D}}{{}^\bullet\text{Pb(OAc)}_2\text{OCO-R}} \longrightarrow \text{Pb(OAc)}_2 + \text{R}^\bullet + \text{CO}_2$$

propagation

Schéma 12.88

La présence d'un radical R• et d'un carbocation R^+ dans le milieu permet de comprendre le nombre de produits pouvant être formés.

Ainsi R•, s'il est primaire, donc très réactif, peut extraire un atome d'hydrogène du solvant pour former un alcane RH ou bien se coupler avec un autre radical pour former un alcane symétrique R-R, entre autres réactions. Le carbocation R^+ peut donner toutes les réactions de cette entité chimique et en particulier perdre un proton pour former un alcène, réagir avec l'acide acétique avec production d'un ester, se réarranger ou réagir avec d'autres fonctions présentes... La présence d'ions cuivriques Cu^{2+} a pour rôle d'oxyder les radicaux primaires et secondaires R• en alcènes (schéma 12.89).

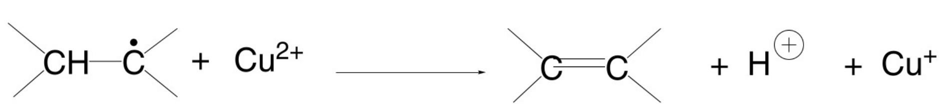


Schéma 12.89

Le tétracétate de plomb est suffisant pour oxyder les radicaux tertiaires R• en alcènes.

Des dérivés des acides succiniques et de l'acide malonique peuvent être bisdécarboxylés par le tétracétate de plomb, respectivement en alcènes et en *gem*-diacétates ou acylals, composés qui sont facilement hydrolysés en cétones correspondantes (schéma 12.90).

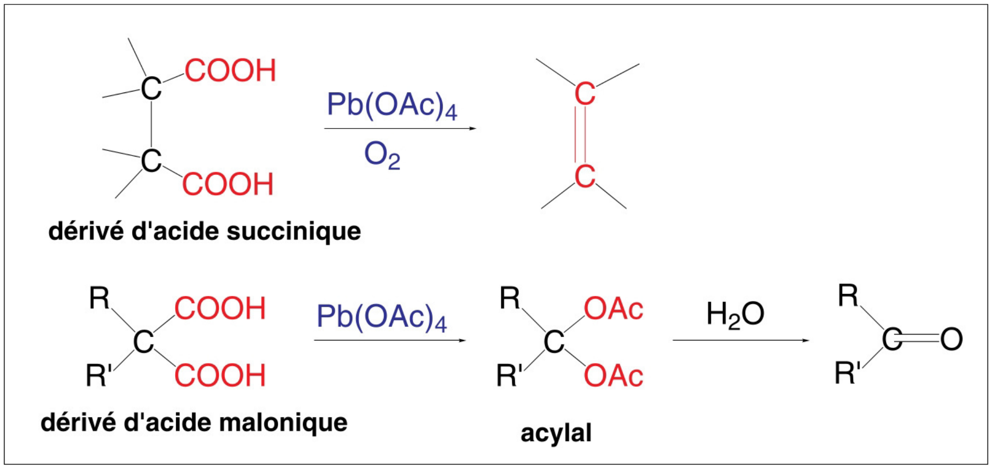


Schéma 12.90

Dans le cas de l'acide succinique, la réaction est effectuée en présence d'oxygène. Dans ce cas, le tétracétate de plomb ne donne pas lieu à une réaction radicalaire, mais ionique. Le mécanisme possible est indiqué dans le schéma 12.91.

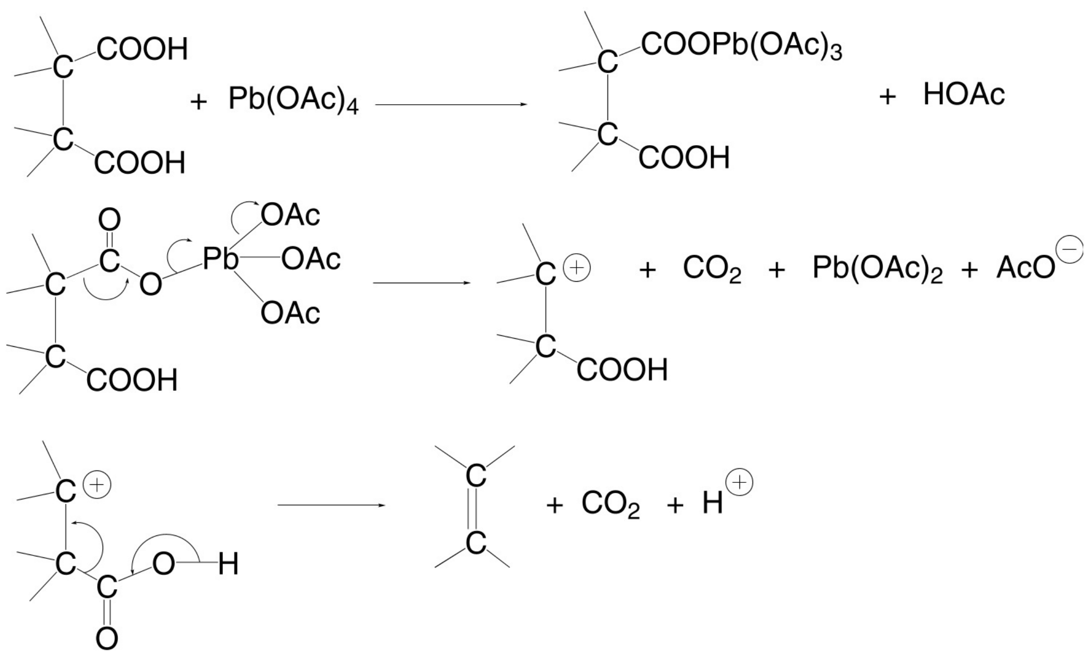


Schéma 12.91

Cette réaction est stéréosélective, mais pas stéréospécifique, car l'acide (*d,l*)-2,3-diphénylstilbène et le stéréoisomère *méso* conduisent tous au *trans*-stilbène (ou *trans*-1,2-diphényléthylène) (schéma 12.92).

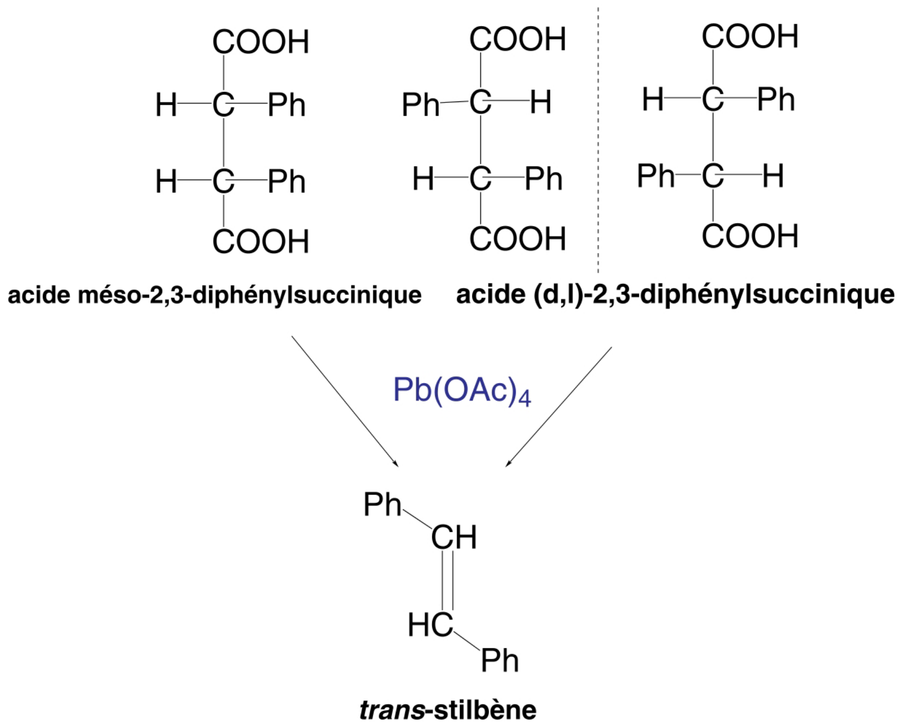

COOH
H
C
Ph
H
C
Ph
COOH
Ph
C
H
H
C
Ph
COOH
COOH
H
C
Ph
Ph
C
H
COOH
acide méso-2,3-diphénylsuccinique
acide (d,l)-2,3-diphénylsuccinique
Pb(OAc)4
Ph
CH
HC
Ph
trans-stilbène

Schéma 12.92

Chapitre 13

Les réactions de réduction

Sommaire :

13.1 Définition et généralités

La réduction étant l'inverse de l'oxydation, on peut la définir comme une **diminution du degré d'oxydation pour un élément donné**. Ainsi, il y a réduction lorsqu'un alcool aliphatique, R-CH_2OH, est converti en alcane correspondant, R-CH_3 (degrés d'oxydation du carbone : –2 puis –3 (voir le tableau 12.1).

En chimie minérale, la réduction correspond à un gain d'électron(s) : par exemple si Fe^{3+} gagne un électron, il est réduit en Fe^{2+}.

En chimie organique, la réduction d'une fonction s'accompagne le plus souvent de l'addition d'atomes d'hydrogènes (par exemple, alcyne réduit en alcène puis en alcane, cétone réduite en alcool puis en alcane...), du retrait d'un ou plusieurs atomes d'oxygènes (acide réduit en alcool, alcool réduit en alcane, oxyde d'amine réduit en amine...) ou d'un autre hétéroélément (halogénures réduits en alcanes).

Comme les oxydants, les agents réducteurs sont nombreux et variés et nombre d'entre eux ont déjà été cités dans les chapitres 9 et 10 concernant les additions sur les doubles liaisons. Dans la mesure où ils ne réduisent pas toutes les fonctions réductibles ou dans des conditions différentes, **leur choix s'effectue de telle sorte que la chimiosélectivité de la réduction soit la meilleure possible lorsque plusieurs fonctions réductibles sont présentes dans une même molécule**.

On peut effectuer des réductions par les méthodes indiquées ci-après.

13.1.1 – Transfert de deux radicaux « hydrogènes » par hydrogénation catalytique

Le mécanisme de l'hydrogénation catalytique (Ni, Pd, Pt, Ru, Rh) s'effectue par un transfert de deux radicaux H• dont le mécanisme est donné au § 10.2.1a.

Le nickel de *Raney* (qui résulte de l'action de la soude sur l'alliage de *Raney* Al-Ni), le palladium ou le platine sont plutôt utilisés pour réduire les doubles et triples liaisons isolées. Le platine, le chromite de cuivre, $CuCr_2O_4$, ou le ruthénium servent pour la réduction des groupes carbonyles. Le nickel de *Raney*, le platine ou le rhodium sont indiqués pour la réduction des cycles aromatiques.

Il existe aussi des catalyseurs en phase homogène d'un emploi plus spécifique et pour effectuer le plus souvent des réductions énantiosélectives (schéma 13.5).

La facilité de la réduction dépend de la nature de la fonction, de son environnement et de son encombrement, du catalyseur utilisé, et des conditions expérimentales. Toutefois, il est possible d'indiquer les fonctions par ordre de facilité décroissante de l'hydrogènation catalytique (tableau 13.1).

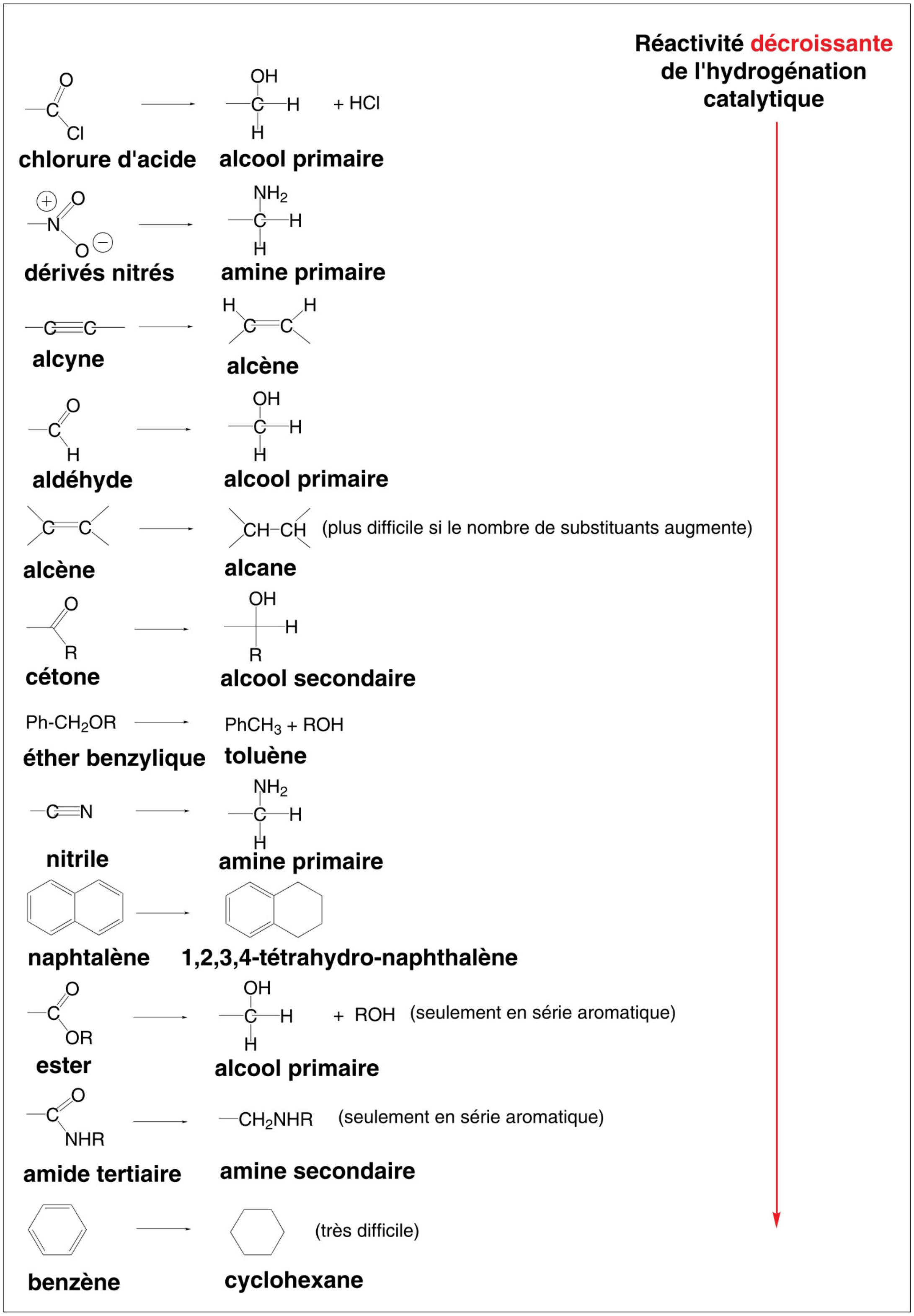


Tableau 13.1

Les solvants utilisés sont fonctions de la nature du composé traité, de la température de la réaction et de la pression d'hydrogène. À basse pression (quelques bars), il s'agit généralement de l'acétate d'éthyle, de l'éthanol, de l'eau, du dioxane, de l'acide

acétique (parfois additionné d'acide perchlorique). Le milieu acide est évidemment déconseillé pour les catalyseurs déposés sur carbonates. À hautes pressions, les solvants sont, l'éthanol, le cyclohexane ou le méthylcyclohexane et parfois l'eau.

Les réactions se font dans des cylindres en aciers, ou autoclaves, agités, chauffés si cela est nécessaire, et reliés *via* un manomètre, à une boutelle d'hydrogène sous haute pression.

Le terme **hydrogénolyse** signifie la rupture de liaisons par hydrogénation catalytique. Par exemple, l'ouverture du cycle aziridine sous l'action de l'hydrogène (4 bars, dans le dioxane) en présence de nickel de *Raney* est une hydrogénolyse. Un autre exemple est la réduction du benzoate d'éthyle en présence de chromite de cuivre à 200 bars et 200-250 °C qui conduit à l'alcool benzylique et à l'éthanol. L'alcool benzylique est ensuite réduit dans ces conditions en toluène (schéma 13.1).

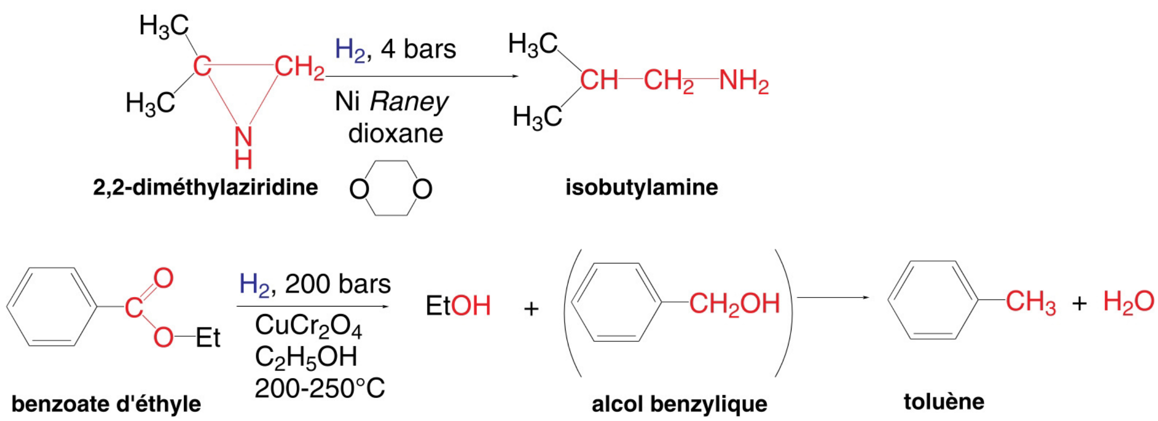


Schéma 13.1

13.1.2 – Transfert d'un ion hydrure suivi de l'addition d'un proton

Les réductions de nombreux composés résultent de l'addition d'ions hydrures fournis par les hydrures métalliques comme **l'hydrure de lithium aluminium, $AlLiH_4$, le borohydrure de sodium, $NaBH_4$, l'hydrure de di*iso*butylaluminium, DIBAL (ou DIBAL-H), AlH(*iso*-Bu)$_2$, ou les trialcoxyalanates de lithium AlLiH(RO)$_3$, entre autres**.

L'hydrure de lithium aluminium, $AlLiH_4$, est l'un des plus utilisés dans les réductions classiques. Les solvants sont le diéthyléther, le diméthoxyéthane, $MeOCH_2CH_2OMe$ (ou DME), le tétrahydrofurane (THF) et le diglyme, $(CH_3OCH_2CH_2)_2O$, tous étant des solvants aprotiques, contrairement au **borohydrure de sodium, BH_4Na**, qui réagit dans les solvants protiques, l'eau, les alcools (méthanol, éthanol, *i*-propanol), avec une exception pour le diglyme. Cet hydrure est décomposé par les solvants protiques indiqués mais suffisamment lentement par rapport aux réactions avec les substrats réductibles. Toutefois, en raison de sa faible réactivité avec l'*iso*propanol, c'est le solvant qui est conseillé si la réduction doit être longue et à une haute température.

On peut donner un classement des fonctions réductibles par ordre décroissant de la réactivité de $AlLiH_4$ (tableau 13.2). La réactivité de $NaBH_4$ en est proche mais aussi plus faible.

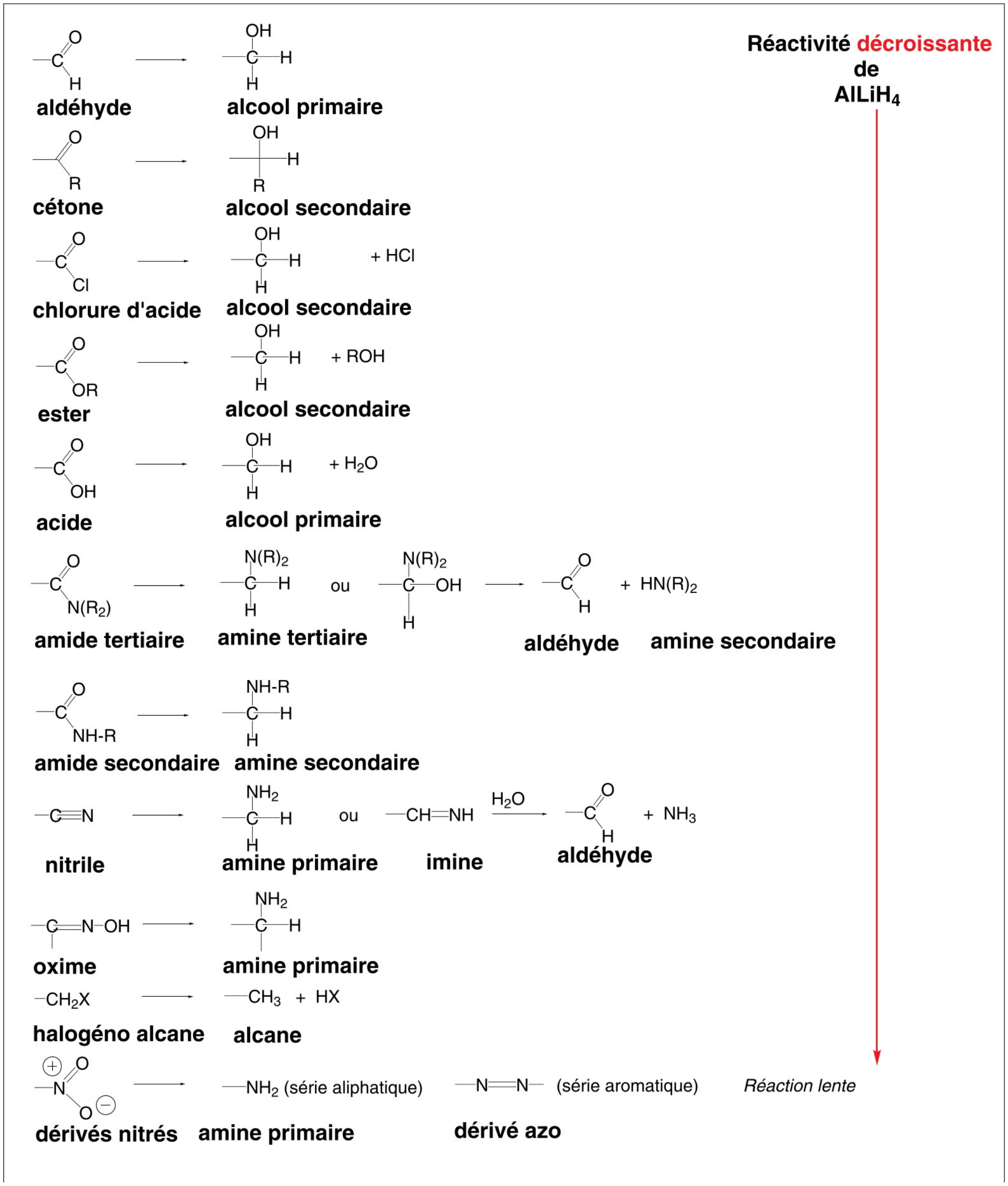


Tableau 13.2

Les hydrures $AlLiH_4$ et $NaBH_4$ parmi d'autres, **sont des réactifs nucléophiles** qui réduisent en additionnant directement un ion hydrure sur le substrat. Dans certaines réductions, on utilise des **hydrures électrophiles** comme l'hydrure d'aluminium AlH_3 (appelé aussi **alane**), et l'hydrure de dichloroaluminium $AlHCl_2$, acides de *Lewis,* qui forment d'abord un sel au sens de *Lewis* avec le substrat puis libère un ion hydrure, comme dans la réduction des acétals en éthers (schéma 13.67).

Le diborane B_2H_6 (équivalent à 2 x BH_3), permet en particulier d'effectuer des réductions d'alcènes en alcanes ou de cétones en alcools secondaires, réactions appelées

hydroborations. Avec un équivalent de BH_3, trois molécules d'alcènes sont réduites, en formant d'abord un trialkylborane qui, en présence d'acide organique comme l'acide acétique, libére trois molécules d'alcanes (§ 9.6), et en présence de soude et de peroxyde d'hydrogène, trois molécules d'alcools (§ 13.3). C'est un acide de *Lewis* qui se complexe avec des bases de *Lewis*, le tétrahydrofurane, THF, ou le diglyme, solvants les plus souvent utilisés dans ces réactions, avant de réagir avec son substrat.

Le classement des fonctions réductibles par le diborane par ordre décroissant de réactivité est présenté dans le tableau 13.3.

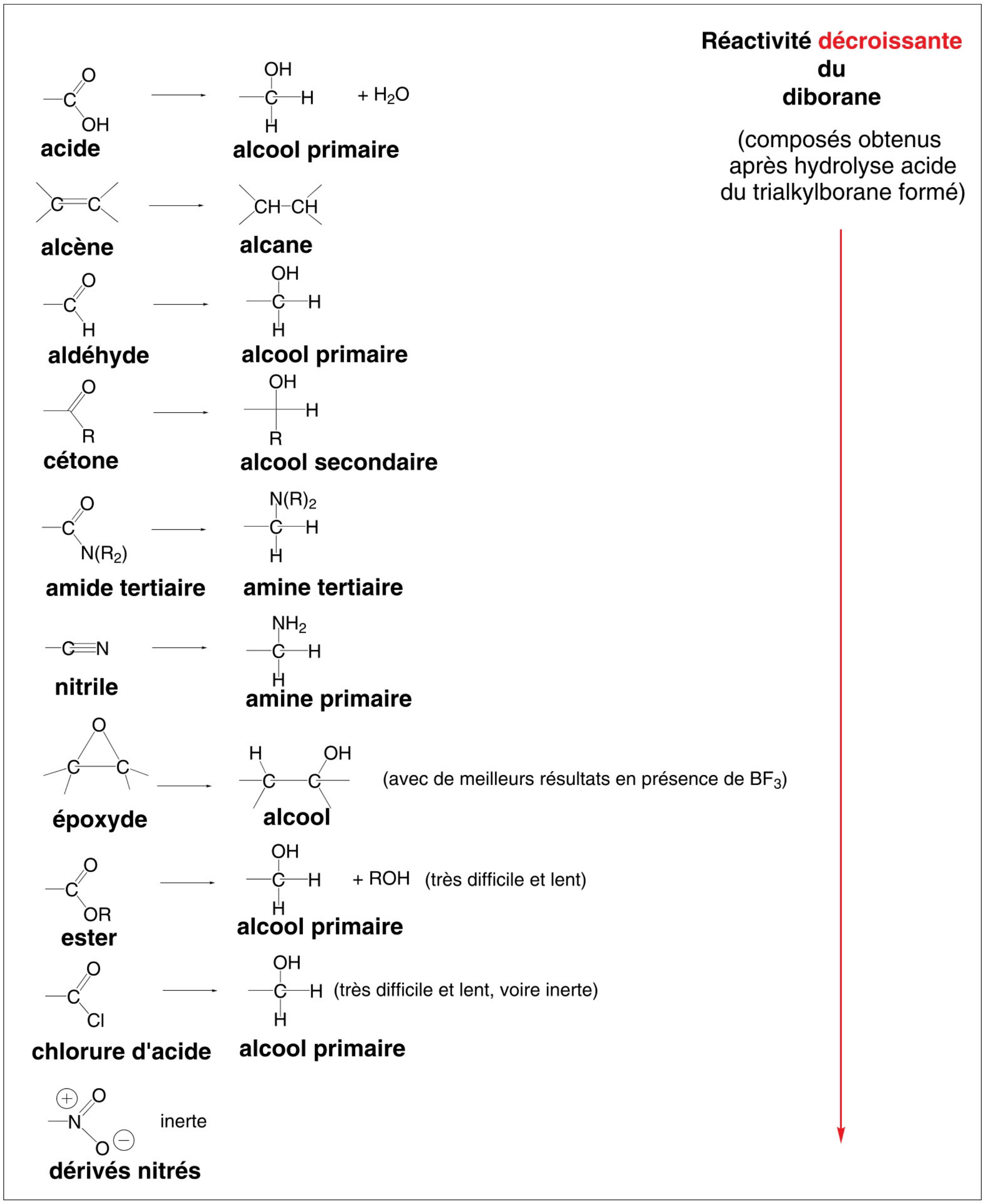


Tableau 13.3

Il est nécessaire de rappeler ici le transfert intramoléculaire d'ion hydrure illustré par **la réaction de *Cannizzaro*** qui consiste en une dismutation d'aldéhydes aromatiques en un alcool benzylique (réduction) et un acide benzoïque (oxydation) (§ 10.5).

13.1.3 – Transfert direct d'un électron d'un métal (dit soluble) et addition d'un proton

Dans de nombreux cas, un métal est susceptible de transférer un électron de sa couche externe (métaux alcalins, Li, Na, K, mais aussi d'autres métaux, Ca, Zn, Mg, Sn, et Fe) vers un substrat organique. Lorsque les métaux alcalins et le calcium sont utilisés ***en solution*** dans l'ammoniac liquide (Eb = –33 °C), il s'agit de **la réaction de *Birch*** (1944). L'ammoniac peut être remplacé par des amines aliphatiques de faibles masses moléculaires, soit par l'hexaméthylphosphorotriamide ou HMPT $[(CH_3)_2N]_3PO$, solvant polaire aprotique, soit par une solution très diluée dans certains éthers comme le 1,2-diméthoxyéthane, $CH_3O\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OCH_3$. Lorsque l'ammoniac est le solvant, un cosolvant est parfois ajouté comme le diéthyléther ou le tétrahydrofurane (THF) afin d'augmenter la solubilité du substrat organique.

Dans certains cas, les métaux alcalins, le zinc et le magnésium sont mis en suspension dans des solvants inertes dans lesquels ils ne sont pas solubles, comme le diéthyléther, le toluène ou le xylène.

Dans tous les cas, l'apport de protons au milieu est nécessaire : c'est le rôle de certains alcools comme l'éthanol, l'alcool *iso*propylique ou le *tertio*butanol, voire l'eau, qui sont ajoutés en même temps que le substrat ou seulement au moment d'isoler le produit de la réaction.

Lorsque la réduction est effectuée avec les amalgames (alliages avec le mercure) de sodium, aluminium, ou zinc mais aussi avec les métaux purs, zinc, étain ou fer, la réaction se fait dans un solvant protique : éthanol, *iso*propanol, butanol, acide acétique, eau, ou un acide minéral dilué.

La production d'hydrogène « naissant » dans ce type de réactions a longtemps été considérée à l'origine de la réduction, mais il a été demontré qu'il n'en est rien et qu'au contraire, cette réaction **« parasite »** le mécanisme réel de la réduction. C'est pourquoi l'emploi d'amalgames est préférable dans de nombreux cas à celui des métaux purs car ils diminuent l'évolution de l'hydrogène.

Dans la plupart de ces réactions, le métal fournit un électron de sa couche externe à un atome de carbone hybridé « sp^2 » ou « sp^3 », ce qui provoque un déplacement électronique avec **formation d'un radical-anion, appelé cétyle dans le cas des composés carbonylés**. Des colorations apparaissent durant ces réductions : elles correspondent à la formation de composés radicalaires mésomères. C'est particulièrement le cas de la benzophénone (schéma 13.2).

En effet, lorsqu'on veut rendre anhydre du diéthyléther ou du THF (tétrahydrofurane), on le met en contact du sodium ou du potassium ce qui transforme l'eau présente en hydroxyde de sodium ou de potassium solide. Pour s'assurer que ces solvants sont totalement anhydres, on leur ajoute une trace de benzophénone. En présence du métal alcalin, il se forme un cétyle qui résonne entre plusieurs formes limites et qui possède une coloration *bleue*. Si de l'eau est encore présente, cette coloration ne persiste pas. En effet, cette eau apporte un proton au cétyle, ce qui le transforme en un radical, avant qu'un atome de métal lui transfère un nouvel électron, ce qui conduit à un alcoolate alcalin *incolore*. Si la couleur bleue persiste, le solvant est anhydre.

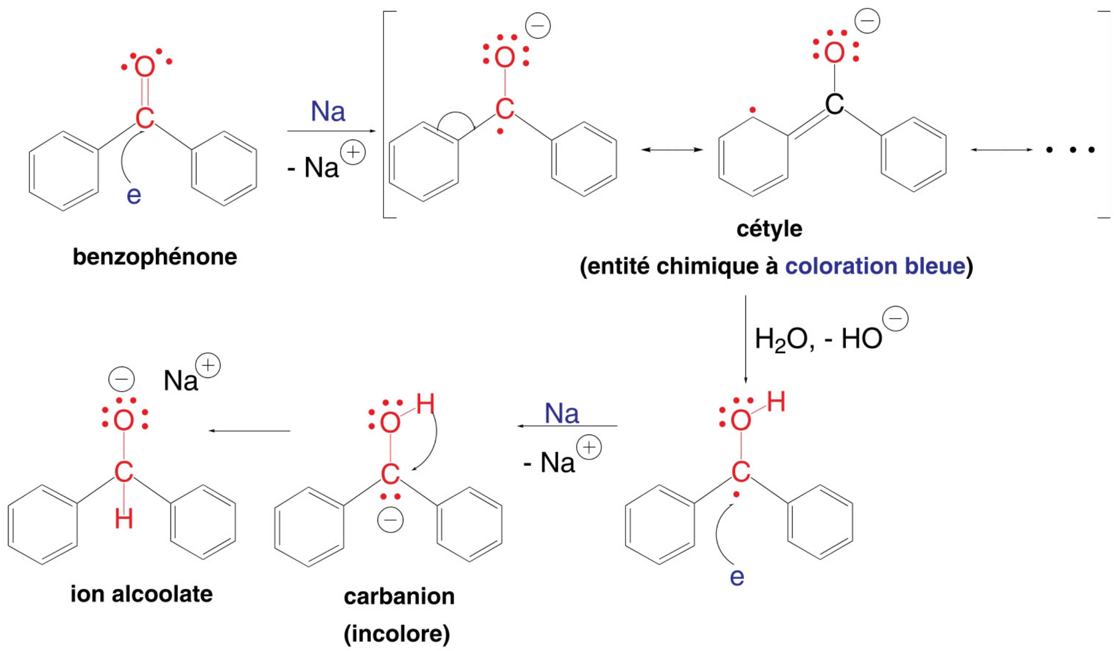


Schéma 13.2

13.1.4 – Transfert d'hydrogènes d'un composé donneur vers un composé accepteur en présence d'un catalyseur

Certaines molécules comme le cyclohexène (donneur) peuvent transférer deux équivalents d'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le palladium à des molécules ayant une double liaison (accepteurs) et qui sont réduites. Le cyclohexène est alors oxydé en benzène (schéma 13.9).

L'addition d'hydrogènes à une double liaison par le diimide, qui résulte de l'oxydation de l'hydrazine par le peroxyde d'hydrogène, (schéma 13.7) s'effectue selon un mécanisme concerté à six centres. Les hydrogènes sont transférés sur l'alcène tandis que le diimide est oxydé en une molécule de diazote.

D'autres méthodes de réductions non présentées dans cet ouvrage font appel aux techniques particulières de l'électrochimie.

13.2 Cyclohexane

L'hydrogénolyse, dans l'acide acétique sous faible pression et en présence de platine ou de dioxyde de platine (catalyseur d'*Adams*), permet l'ouverture du cyclohexane (schéma 13.3). La liaison qui est ouverte est celle qui est la plus accessible au catalyseur (la moins encombrée) ou qui est substituée par des systèmes conjugués (cycles aromatiques, par exemple).

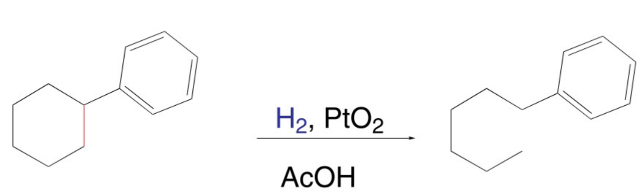


Schéma 13.3

13.3 Alcènes

Les réductions par hydrogénations catalytique et chimique des alcènes ont été décrites en partie au chapitre 9.4. L'activité des catalyseurs métalliques pour ces réductions décroît dans l'ordre suivant : Pd > Rh > Pt > Ni > Ru. Le plus souvent, pour des alcènes pas ou peu encombrés, la réaction se fait à 25 °C ou avec un faible chauffage. Si l'alcène est encombré, la température est plus élevée et peut atteindre 200 °C, la pression peut dépasser 100 bars. Plus un alcène est encombré, plus son hydrogénation est lente et difficile.

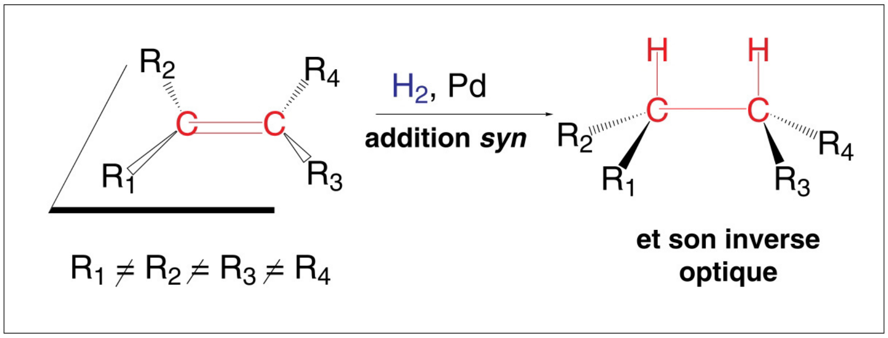


Schéma 13.4

L'hydrogénation est une addition *syn* (schéma 13.4) qui peut s'accompagner de migrations d'hydrogènes dans le composé traité surtout en présence d'acide. Un alcène trisubstitué peut être transformé en alcène tétrasubstitué ce qui rend l'hydrogénation plus difficile. Le palladium est connu pour favoriser ces migrations. Les autres catalyseurs (Pt ou Rh) sont souvent choisis pour les éviter.

Si l'hydrogénation est effectuée dans des conditions très douces et lentes, la stéréospécificité de l'addition *syn* peut être perdue en raison du caractère réversible de cette réaction.

Il faut noter qu'il existe des catalyseurs métalliques en phase homogène comme le chlorure de tris-(triphénylphosphine)rhodium, $Rh(Ph_3P)_3Cl$, soluble dans l'éthanol, qui réagit avec l'hydrogène pour former un hydrure métallique lequel transfère ses hydrogènes à la double liaison. L'intérêt de ce type de catalyseur se trouve dans la grande sélectivité de son action en raison de son volume important. Il est spécifique des doubles liaisons les moins encombrées, en particulier, les doubles liaisons terminales dans une molécule qui en contient plusieurs.

Certaines hydrogénations énantiosélectives par catalyse homogène peuvent être effectuées par des catalyseurs chiraux complexes comme dans l'exemple du schéma 13.5.

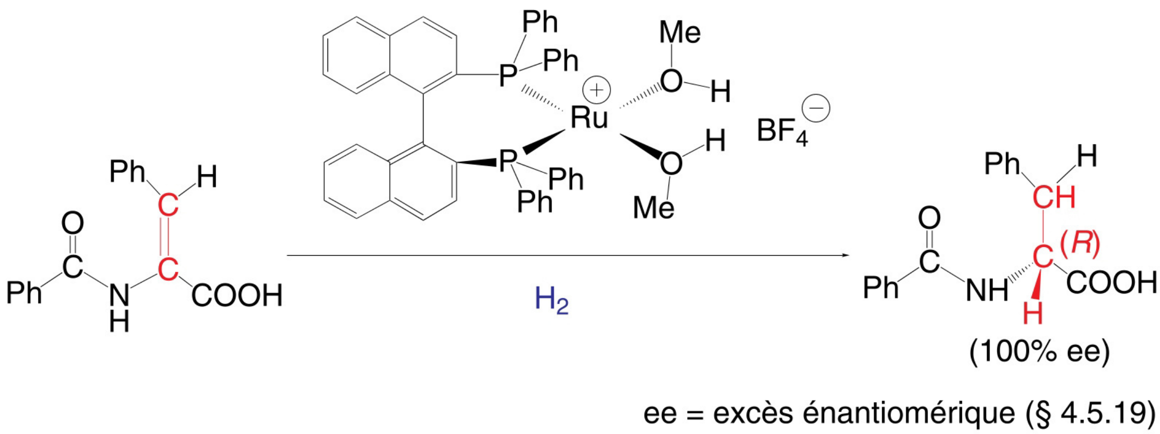


Schéma 13.5

L'hydrure de lithium aluminium ou le borohydrure de sodium ne réduisent pas les doubles liaisons >C=C< sauf dans les ènamines, ou si elles sont conjuguées avec des groupes carbonyles.

La réduction des alcènes par des métaux alcalins dans l'ammoniac liquide ou les amines, réaction de *Birch,* est complexe car la régio- et stéréosélectivité de la réduction sont déterminées par la stabilité du carbanion intermédiaire (schéma 13.6).

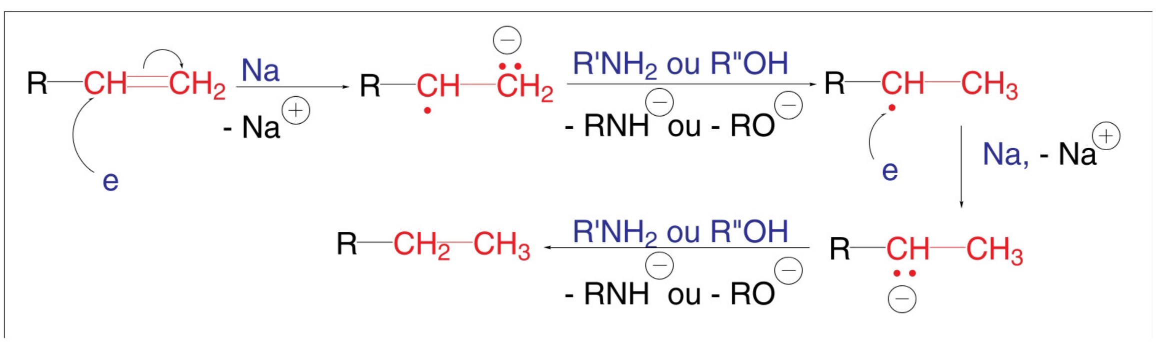


Schéma 13.6

Le diimide NH=NH composé instable sauf à –196 °C, permet une très haute stéréosélectivité en ***cis***-hydrogénation. L'oxydation de l'hydrazine, *in situ* à 25 °C par le peroxyde d'hydrogène, produit les diimides *syn* et *anti* qui peuvent réagir sur eux-mêmes pour reformer une molécule d'hydrazine et de l'azote. En présence d'alcènes, seule, la forme *syn* est active et **l'addition est stéréospécifique *syn*** (schéma 13.7). Le diimide n'est pas utilisable pour réduire les doubles et triples liaisons fonctionnelles.

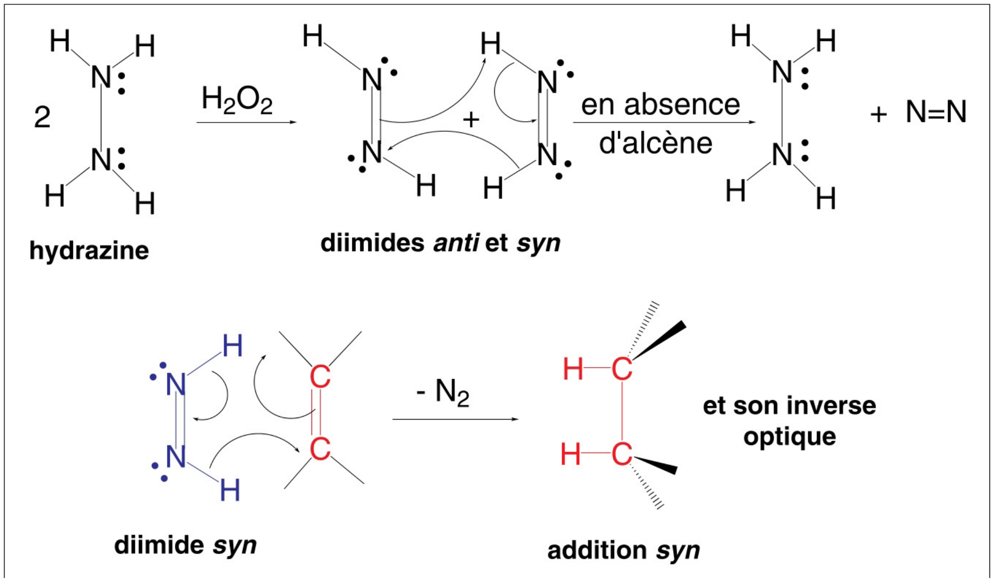


Schéma 13.7

L'addition de borane suivie d'une hydrolyse conduit à un alcane. Le bore se lie au carbone éthylènique le moins substitué. Cette addition suit la règle de *Markownikov* (réaction présentée au § 9.6). **L'addition est stéréospécifique et *syn*.**

Lorsque le trialkylborane intermédiaire est traité par la soude et l'eau oxygénée, trois molécules d'alcools sont formées (schéma 13.8).

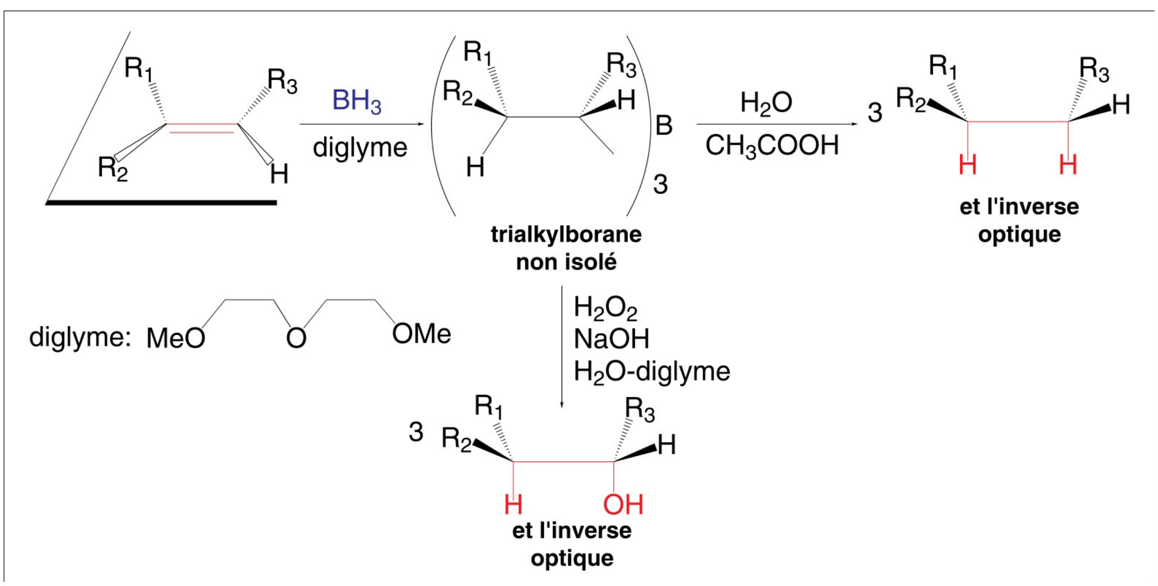


Schéma 13.8

Le transfert d'hydrogènes d'un composé « donneur » vers un composé « accepteur » est une autre méthode de réduction des alcènes. Le cyclohexène (composé donneur) transfère 4 hydrogènes à deux molécules d'alcène en présence d'un catalyseur comme Pd/C. Le cyclohexène est oxydé en benzène, et l'alcène est réduit en alcane (schéma 13.9).

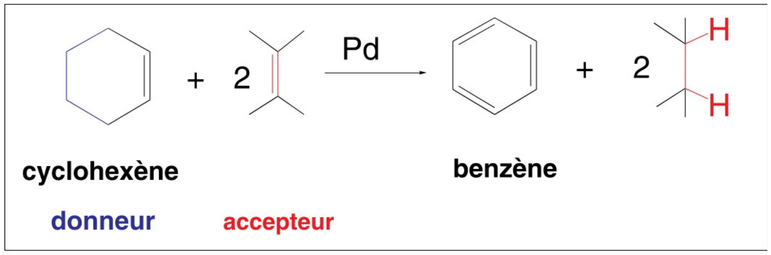


Schéma 13.9

13.4 Alcynes

Les alcynes sont généralement plus facilement réduits que les alcènes. Dans le cas d'alcynes peu encombrés, le passage à un alcène *cis* résulte d'une hydrogénation en présence d'un catalyseur de *Lindlar* (1 à 2 % Pd déposé sur du carbonate de calcium ou du sulfate de baryum, partiellement inhibé par de la quinoléine ou de l'acétate de plomb(II)), ou par le DIBAL (hydrure de di*iso*butylaluminium). Dans la mesure où l'alcène souhaité n'est pas trop encombré et ne contient pas de groupes fonctionnels très polarisés (sauf COOH), l'alcène *trans* résulte de l'action du lithium ou du sodium dans l'ammoniac liquide ou une amine (schéma 13.10).

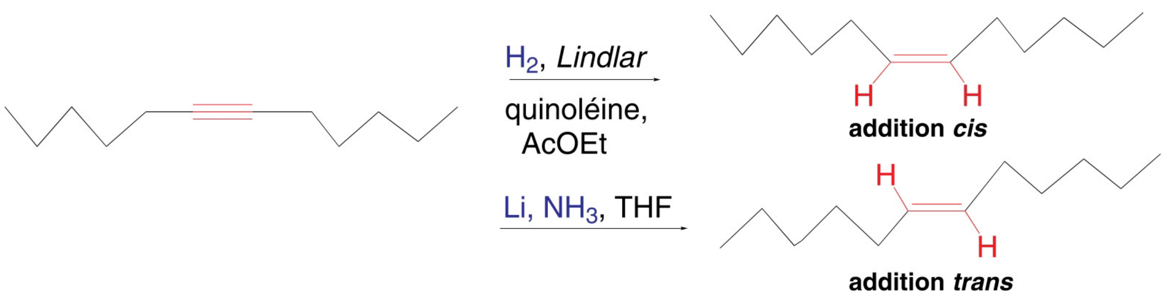


Schéma 13.10

L'emploi d'autres catalyseurs peut conduire à un mélange de *cis* et *trans*-hydrogénations (le plus stable thermodynamiquement). Si un alcyne est très encombré, une hydrogénation *trans* est possible. Si plusieurs triples liaisons sont présentes, les moins encombrées sont réduites les premières. S'il existe deux triples liaisons, terminale et interne, iI est nécessaire de former d'abord le sel de l'alcyne terminal par addition d'amidure de sodium au milieu pour orienter la réduction sur la triple liaison interne.

L'action du diborane sur les alcynes conduit à des trivinylboranes, qui, en présence d'acides faibles, libèrent trois molécules d'alcènes *cis*. La réduction par l'hydrazine produit aussi des alcènes *cis*. Les trivinylboranes traités par la soude et le peroxyde d'hydrogène fournissent trois molécules de cétones (schéma 13.11).

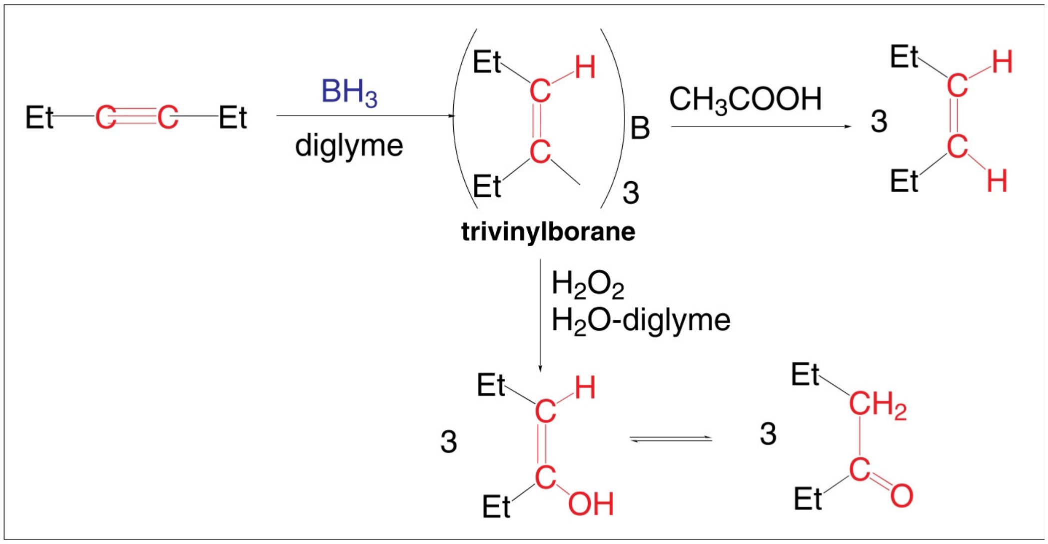


Schéma 13.11

13.5 Composés aromatiques

L'hydrogénation catalytique du benzène en cyclohexane nécessite des conditions plus drastiques que celle des alcènes. En effet, l'hydrogénation conduit par une première étape au cyclohexadiène ce qui correspond à la disparition du caractère aromatique et la perte de 123,7 kJ mol^{-1} d'énergie de résonance (§ 5.6.11). C'est donc une étape endothermique ce qui la rend différente d'une hydrogénation d'alcène, laquelle est exothermique. Les réductions successives des deux doubles liaisons du cyclohexadiène sont, par contre, exothermiques et sont aisées. La réduction ne peut pas être arrêtée à l'une des étapes mentionnées : le produit obtenu est toujours le cyclohexane. Dans le cas du phénanthrène, l'hydrogénation peut être arrêtée après addition d'un équivalent d'hydrogène (schéma 13.12).

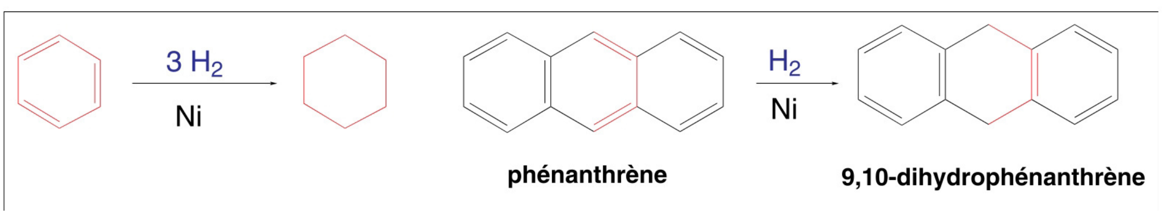


Schéma 13.12

L'hydrogénation peut être effectuée avec le palladium déposé sur du carbone (Pd/C), le nickel de *Raney*, le platine, le rhodium sur alumine. L'hydrogène est sous pression de 90 à 200 bars selon le catalyseur, et la température de 25 °C (Ni) à 150 °C (Pd/C). La présence de fonctions alcool secondaire, acide, ester ou amine des chaînes latérales ne gênent pas cette réduction. Par contre, les alcools primaires des substituants sont réduits en groupes méthyles.

Le chromite de cuivre, $Cr_2O_4Cu_2$, est un catalyseur spécifique d'hydrogénation des chaînes latérales insaturées du benzène, sans réduction du cycle.

Le benzène peut être réduit en 1,4-dihydrobenzène ou cyclohexa-1,4-diène par la **réduction de *Birch***. La réaction a lieu en présence de sodium, potassium ou lithium dans l'ammoniac liquide très pur, en présence de traces d'alcool (éthanol, *iso*propanol et parfois *tertio*butanol).

Dans ces conditions, le sodium transfère un électron au benzène qui devient un radical-anion. Un proton est ensuite fourni par l'alcool ce qui conduit au radical cyclohexadiènyle. Un nouveau cycle réducteur par le sodium, puis la protonation par l'alcool, conduisent au cyclohexa-1,4-diène (schéma 13.13).

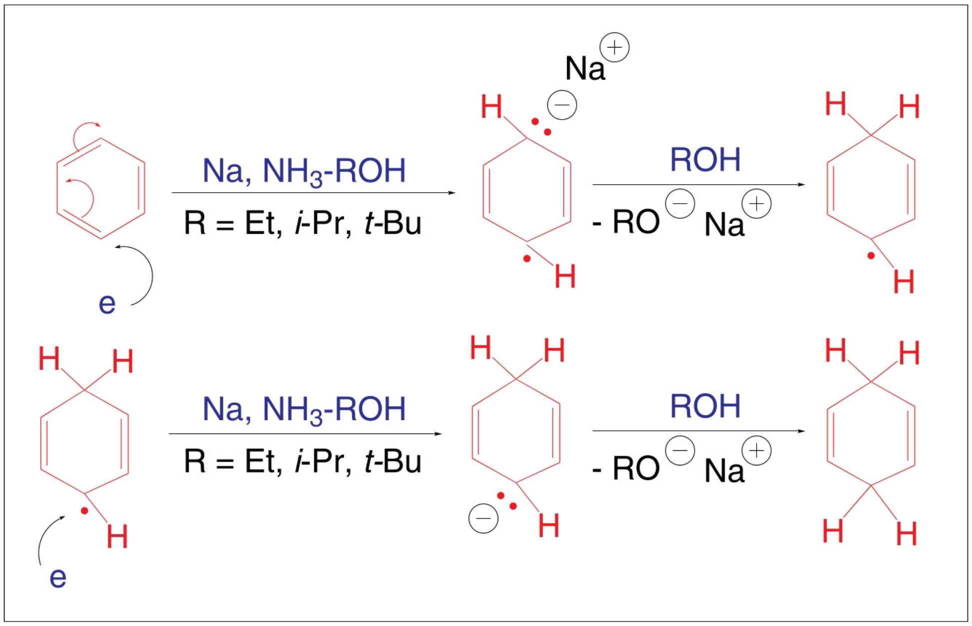


Schéma 13.13

La présence de groupes donneurs comme alkyles ou alkoxy rendent la réaction plus difficile. Ils se retrouvent dans le composé hydrogéné sur les carbones qui n'ont pas subi la réduction (l'anisole ou méthoxybenzène fournit le 1-méthoxy-cyclohexa-1,4-diène). Les cycles benzèniques de composés ayant un groupe carbonyle protégé sous forme d'acétal ou d'éther d'énol peuvent être réduits sélectivement selon la méthode de *Birch* (schéma 13.14).

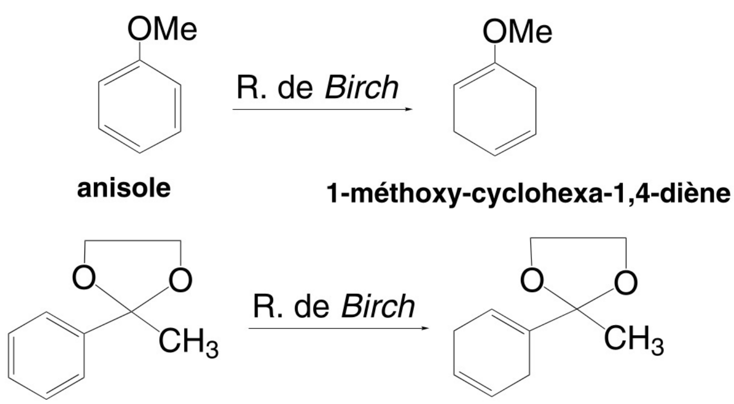


Schéma 13.14

Parmi les hétérocycles aromatiques (schéma 13.15), le furane est hydrogéné en présence de nickel de *Raney* pour former le tétrahydrofurane (THF). La réduction de *Birch* des acides furane-2-, et -3-carboxyliques (**A** et **B**) conduit respectivement aux acides 2,4-dihydrofurane-2-carboxylique et 2,3-dihydrofurane-3-carboxylique (**C** et **D**).

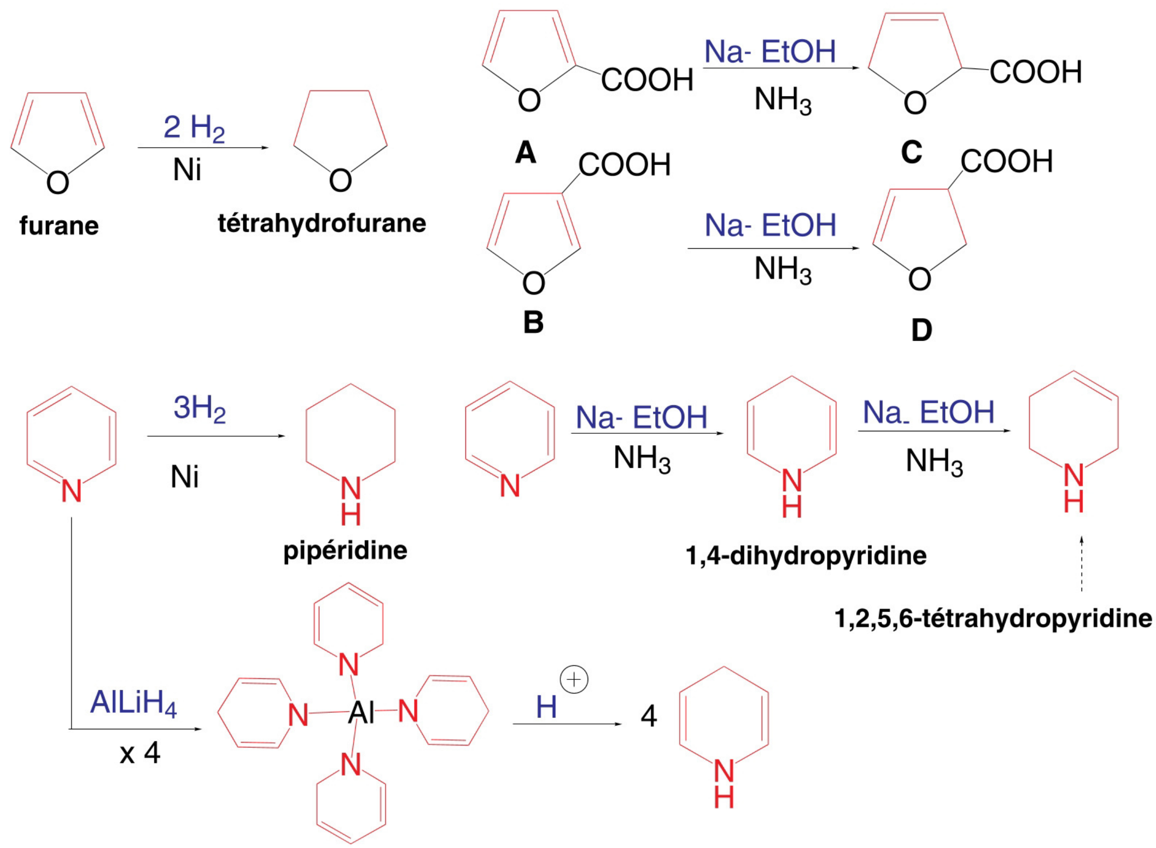


Schéma 13.15

Contrairement au benzène, **la pyridine est très facilement réduite**, soit par hydrogénation catalytique avec le nickel de *Raney* en milieu faiblement acide à 25 °C, soit avec l'alliage de *Raney* (Ni-Al) en milieu faiblement basique, pour former dans les deux cas la pipéridine, soit par action du sodium sur l'éthanol avec l'obtention d'abord de 1,4-dihydropyridine, puis de 1,2,5,6–tétrahydropyridine, et enfin de pipéridine.

L'hydrure de lithium aluminium additionne quatre ions hydrures sur quatre molécules de pyridine ce qui conduit à un aluminate constitué d'anions 1,3-dihydro-1-pyridyles et 1,2-dihydro-1-pyridyles. Ce composé est utilisé comme agent réducteur. L'addition d'acide à ce dernier libère quatre molécules de 1,4-dihydropyridines.

13.6 Alcools

Les alcools sont, pour leur majorité, peu sensibles à l'hydrogénation catalytique ce qui en fait des solvants de choix (méthanol, éthanol, propanol) pour la réduction d'autres fonctions par ce procédé. Les exceptions sont liées à la présence de cycles aromatiques comme les alcools benzyliques, diaryl et triarylcarbinols qui sont aisément réduits par le $NaBH_4$ en présence d'acide trifluoroacétique, ou par $AlLiH_4$ en présence de chlorure d'aluminium, entre autres (schéma 13.16).

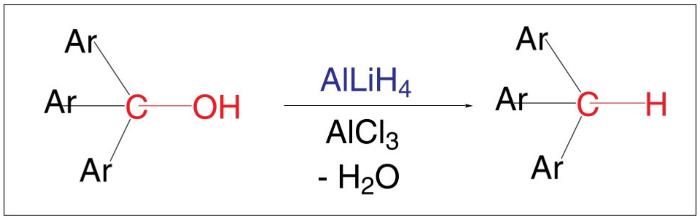


Schéma 13.16

Les alcools tertiaires sont réduits en alcanes correspondants par hydrogénolyse en présence de nickel de *Raney* (schéma 13.17).

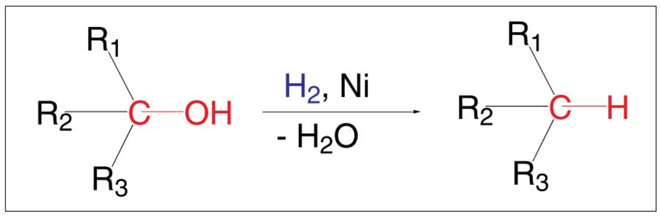


Schéma 13.17

La réduction indirecte des alcools primaires, secondaires ou tertiaires consiste à les transformer d'abord en d'autres composés plus facilement réductibles (esters, halogénures). L'action de l'anhydride sulfurique en présence de pyridine sur les alcools les transforme en sulfonates qui sont immédiatement réduits par $AlLiH_4$ en alcanes. Les tosylates sont réduits par $NaBH_4$, $AlLiH_4$, ou le triéthylborohydrure de lithium, $LiBH(Et)_3$ (« Superhydrure ») parmi d'autres agents réducteurs. Ce sont des réactions stéréosélectives (mécanisme S_N2 avec l'ion hydrure comme nucléophile) (schéma 13.18).

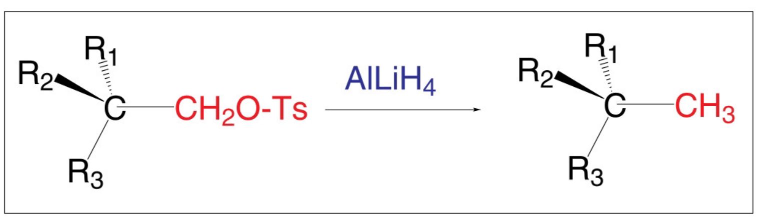


Schéma 13.18

Les alcools benzyliques sont réduits en alcanes correspondants par le sodium dans l'ammoniac liquide : un électron est apporté au cycle benzènique ce qui conduit à un radical-anion. L'élimination de l'anion hydroxyle fournit un radical benzyle. L'apport d'un second électron par le sodium conduit à un carbanion qui, par addition d'un proton de l'alcool, est transformé en un dérivé du toluène (schéma 13.19).

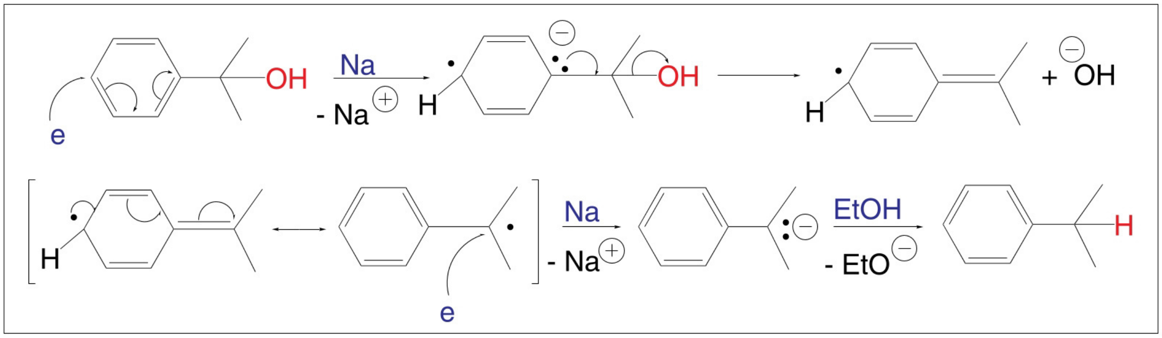


Schéma 13.19

13.7 Aldéhydes et cétones

Certaines réactions comme la réaction de dismutation des aldéhydes de ***Cannizzaro***, ou celle de ***Tischenko*** ont été présentées dans le chapitre concernant les additions sur les groupes carbonyles (se reporter aux § 10.5.1 et 10.5.2).

13.7.1 – Réductions de >C=O en >CH_2

La réduction du groupe carbonyle en groupe méthylène est effectuée par deux réactions principales : la **réaction de *Clemmensen*** et celle **de *Wolff-Kishner***. En fonction des conditions expérimentales de ces deux réactions, **acides pour la première**, et **basiques pour la seconde**, elles sont complémentaires.

13.7.1a – La réaction de *Clemmensen*

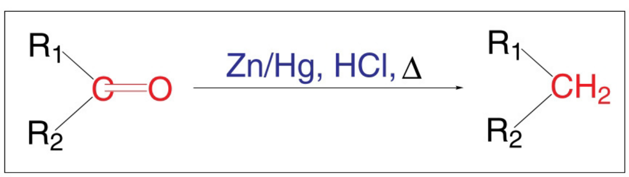


Schéma 13.20

La **réaction de *Clemmensen*** (1913) permet la réduction du groupe carbonyle des cétones, et plus rarement des aldéhydes, par action de zinc amalgamé (Zn / Hg) et de l'acide chlorhydrique, par chauffage (schéma 13.20). L'utilisation de zinc amalgamé est préféré à celle du zinc pur car elle diminue les réactions secondaires liées à la formation d'hydrogène à partir de zinc et d'acide dilué. Les molécules sensibles au milieu acide et celles de masses moléculaires élevées ne peuvent pas être réduites par cette réaction. La présence de groupes tels que COOH, COOR, OCH_3, ou OH dans la molécule de composé carbonylé n'est pas généralement une gêne à la réaction. Par contre, dans les conditions opératoires classiques, les doubles liaisons >C=C< conjuguées avec le groupe carbonyle sont réduites aussi. Il en est de même pour les cycles hétéroaromatiques conjugués. S'il existe un halogène en position α du groupe carbonyle, il est substitué par un hydrogène. Les α-hydroxy cétones produisent des cétones suite à la réduction du groupe OH, ou des alcènes. Les 1,3-dicétones donnent lieu à un réarrangement : l'acétylacé-

tone, $CH_3COCH_2COCH_3$, est réarrangée en méthyl*iso*propylcétone, $CH_3COCH(CH_3)_2$. Il existe des réactions parasites comme la formation de pinacols, >C(OH)-C(OH)<, et d'alcènes.

Lorsque la réaction est réalisée dans le toluène à l'ébullition, les rendements sont excellents (modification de *Martin*).

Le mécanisme proposé pour la réduction de l'acétophénone est le suivant (schéma 13.21).

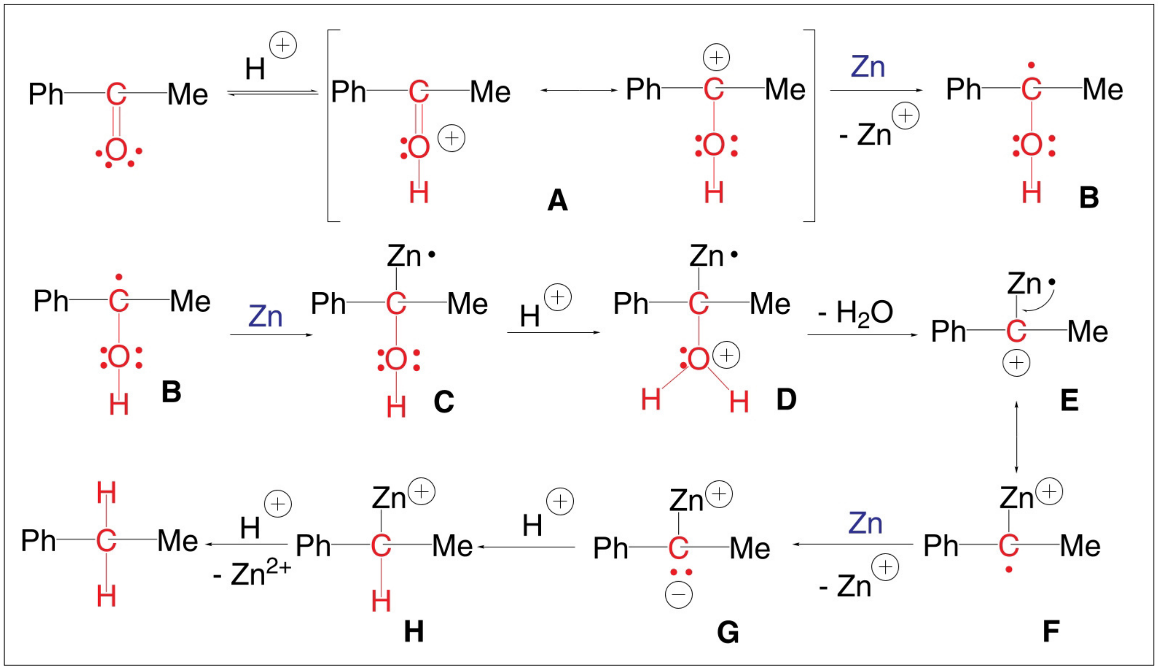


Schéma 13.21

Le composé carbonylé est d'abord protoné ce qui conduit à un carbocation mésomère **A**. L'apport d'un électron du zinc fournit un radical **B** qui se lie ensuite à un atome de zinc pour former l'entité radicalaire **C**. Un proton du milieu est alors additionné sur l'atome d'oxygène (intermédiaire **D**) ce qui entraîne l'élimination d'une molécule d'eau et l'obtention d'un composé organozincique radical-cation **E** en résonance avec le radical-cation **F**. L'apport d'un nouvel électron du zinc conduit à l'entité **G** (de structure proche des ylures de soufre ou de phosphore). L'addition d'un proton du milieu forme le cation organozincique **H** qui est transformé en phényléthane par une seconde addition d'un proton et élimination de Zn^{2+}.

13.7.1b – La réaction de *Wolff-Kishner*

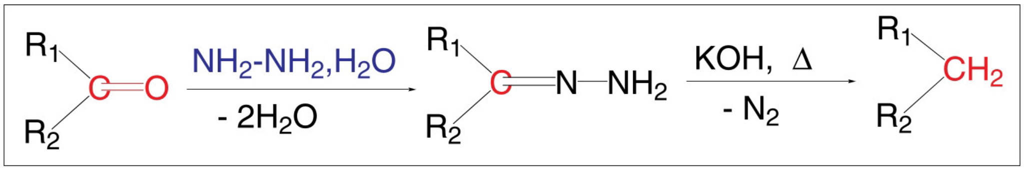


Schéma 13.22

La **réaction de *Wolff-Kishner*** (1912) (indiquée W.K. dans les schémas réactionnels) est la réduction du groupe carbonyle des cétones et aldéhyde par chauffage de leurs hydrazones, jusqu'à 200 °C, en présence de bases fortes (NaOH, EtONa, KOH + Pt, ...) dans un alcool, en tube scellé. En pratique, l'hydrazone n'est pas isolée (schéma 13.22).

Cette réaction est applicable aux composés carbonylés insaturés sauf si l'insaturation est en positions α,β car il se forme dans ce cas, des 2-pyrazolines. Les céto alcools sont réduits en alcools, les α-dicétones peuvent être réduites en composés monocarbonylés (schéma 13.23).

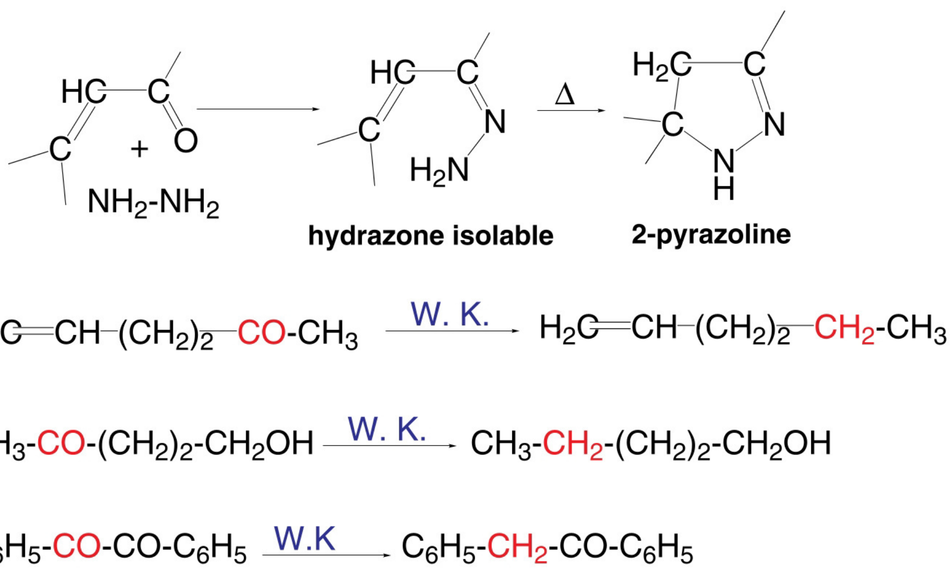


Schéma 13.23

Le mécanisme débute par une déprotonation par la potasse du groupe amino à hydrogènes acides de l'hydrazone ce qui conduit à un anion mésomère. La protonation par l'eau est suivie d'une nouvelle déprotonation du groupe NH par la potasse. L'anion résultant perd une molécule d'azote. Le nouveau carbanion ainsi formé réagit avec l'eau du milieu pour former un groupe méthylène et un ion hydroxyle (schéma 13.24).

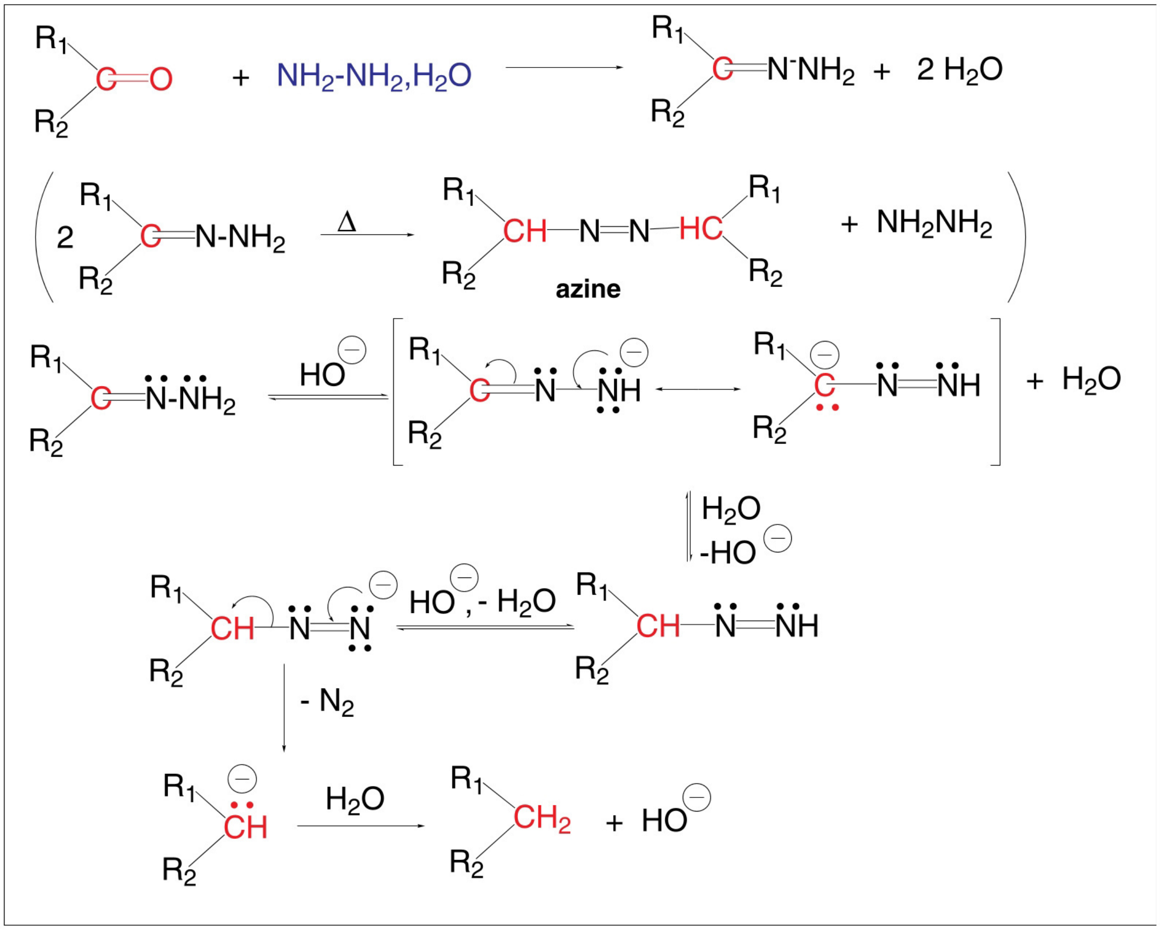


Schéma 13.24

La réaction est applicable aux cétones aliphatiques, aromatiques, alicycliques et hétérocycliques.

Une modification importante a été apportée à la réaction originale de *Wolff-Kishner*, celle de ***Huang-Minlon***. En raison de la température élevée de la réaction, ces auteurs ont utilisé des solvants polaires à hauts points d'ébullition comme le diéthylèneglycol HO-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH (P_{Eb} : 245 °C) ou le triéthylèneglycol, HO-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-OH (P_{Eb} : 285 °C) ce qui évite l'utilisation de tubes scellés et permet l'extraction par distillation de l'hydrate d'hydrazine (P_{Eb} : 120 °C) en excès, et de l'eau.

Dans certains cas, l'utilisation du *t*-BuOK dans le DMSO, comme solvant, permet d'effectuer la réaction à 25 °C.

Deux molécules d'hydrazones peuvent réagir entre elles pour former une azine ; c'est une réaction secondaire possible et très gênante. Afin de l'éviter, d'autres dérivés de l'hydrazine ont été employés comme les alkylhydrazones, les semicarbazones, et les 2,4-dinitrophénylhydrazones, avec des résultats très variables. Dans l'exemple présenté dans le schéma 13.25, une cétone α,β-insaturée cyclique est réduite par la semicarbazide en présence de *t*-butylate de potassium (toluène, 100 °C).

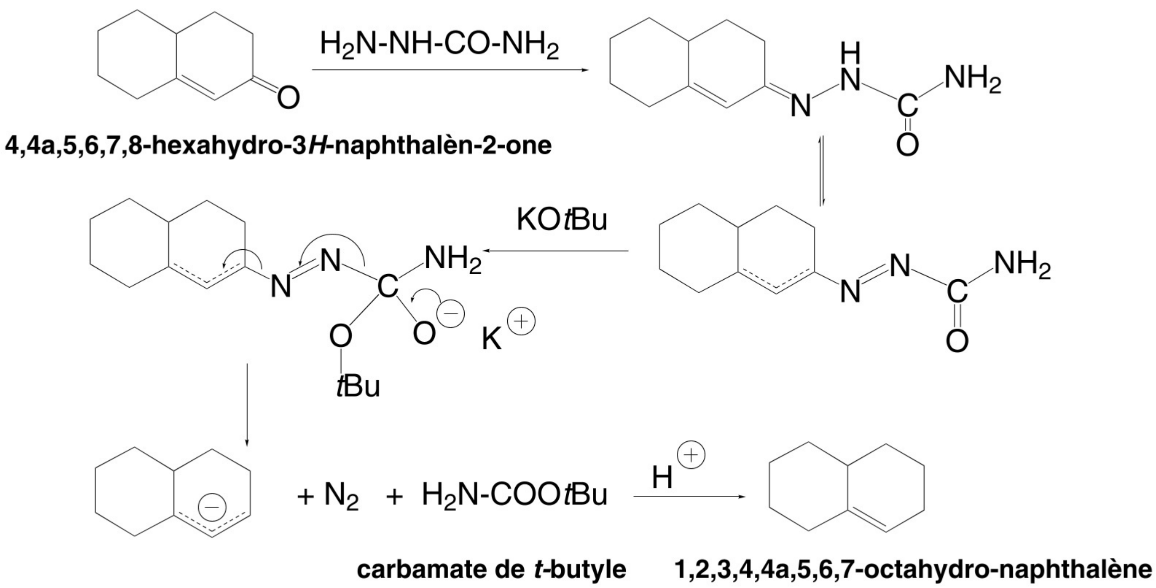


Schéma 13.25

13.7.1c – Autres méthodes

Les tosylhydrazones (ou d'autres hydrazones portant un bon groupe partant) sont réduites par le borohydrure de sodium ou le borane. Avec $NaBH_4$ dans le méthanol, l'agent réducteur actif est le triméthoxyborohydrure de sodium, $NaBH(OMe)_3$ (schéma 13.26).

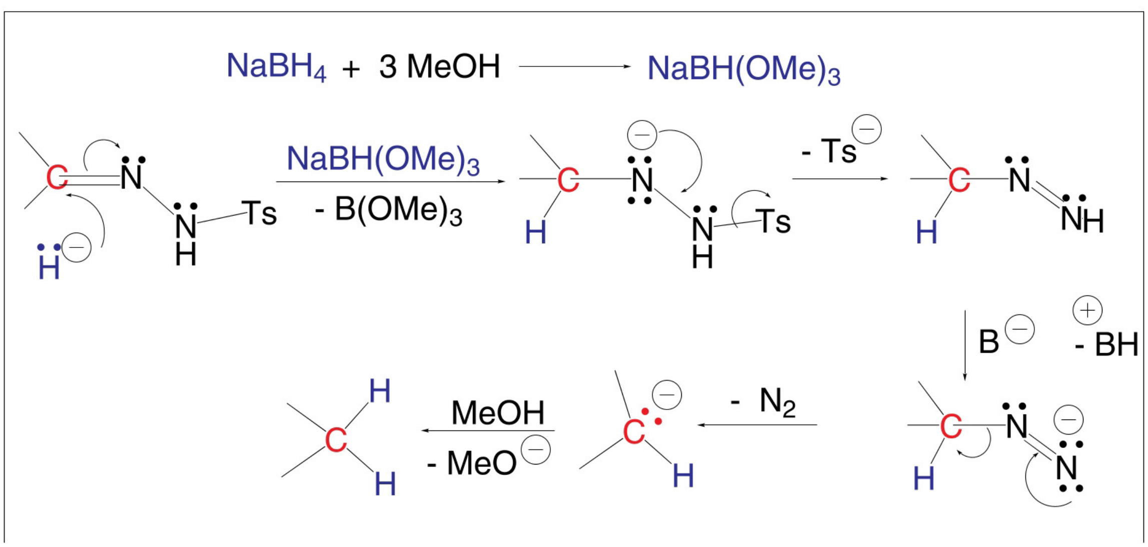


Schéma 13.26

Il est intéressant de noter que cette méthode peut être utilisée avec les cétones α,β-insaturées. Elle s'effectue alors avec le cyanoborohydrure de sodium, $NaBH_3CN$, ou le borohydrure de sodium $NaBH_4$, en présence d'acide acétique, mais la double liaison migre à une position qui intègre le carbone du groupe carbonyle. Elle résulte d'un mécanisme concerté cyclique à six centres (schéma 13.27).

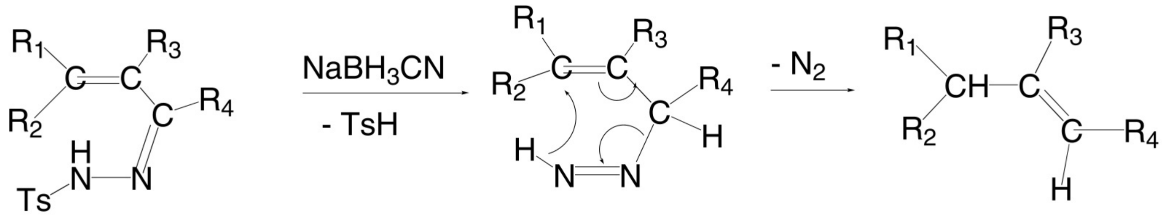
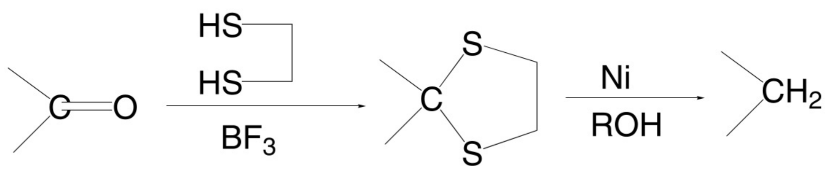


Schéma 13.27

Un nombre important de réactifs ont été découverts pour réduire le groupe carbonyle des cétones et aldéhydes en groupe méthylène : d'abord l'hydrogénation en présence de catalyseur (Pt/PtO_2) à température souvent supérieure à 200 °C pour la plupart des cétones et aldéhydes, puis les hydrures, $AlLiH_4$ ou le $NaBH_4$ en présence de trichlorure d'aluminium, le lithium dans l'ammoniac, le tri*iso*propylphosphite, P(*i*-PrO)$_3$, parmi d'autres, pour les cétones, et parfois, les aldéhydes aromatiques.

Une autre méthode consiste à désulfurer les thiocétals en présence de nickel de *Raney* (schéma 13.28).



1,3-dithiane

thioacétal

Schéma 13.28

13.7.2 – Réduction en alcools

La réduction des cétones et aldéhydes, respectivement en alcools secondaires et primaires, a été présentée (§ 10.2.1). **Le borohydrure de sodium et l'hydrure de lithium aluminium** sont les plus utilisés, mais on peut y ajouter la réduction par le borane BH_3, l'action des métaux alcalins dans les alcools (**méthode de *Bouveault et Blanc***), la réduction par l'*iso*propoxyde d'aluminium**, réaction de *Meerwein- Ponndorf-Verley*,** la réaction de *Cannizzaro* (une dismutation spécifique de certains aldéhydes, § 10.5), la réduction par le diimide, NH=NH, mais qui est plus spécifique des doubles et triples liaisons symétriques >C=C<, -C≡C- et -N=N-, et la réduction enzymatique des cétones et aldéhydes par les déshydrogénases.

Cette partie est donc un complément au chapitre 10.

Dans le cas du borohydrure de sodium (schéma 13.29), le groupe carbonyle fixe un ion hydrure et, immédiatement déprotone le solvant (par exemple l'éthanol) pour former un alcool et de l'éthoxyborohydrure de sodium. Ce dernier peut de nouveau réagir trois fois sur de nouvelles molécules carbonylées. Pour former finalement du tétraéthoxyborate de sodium.

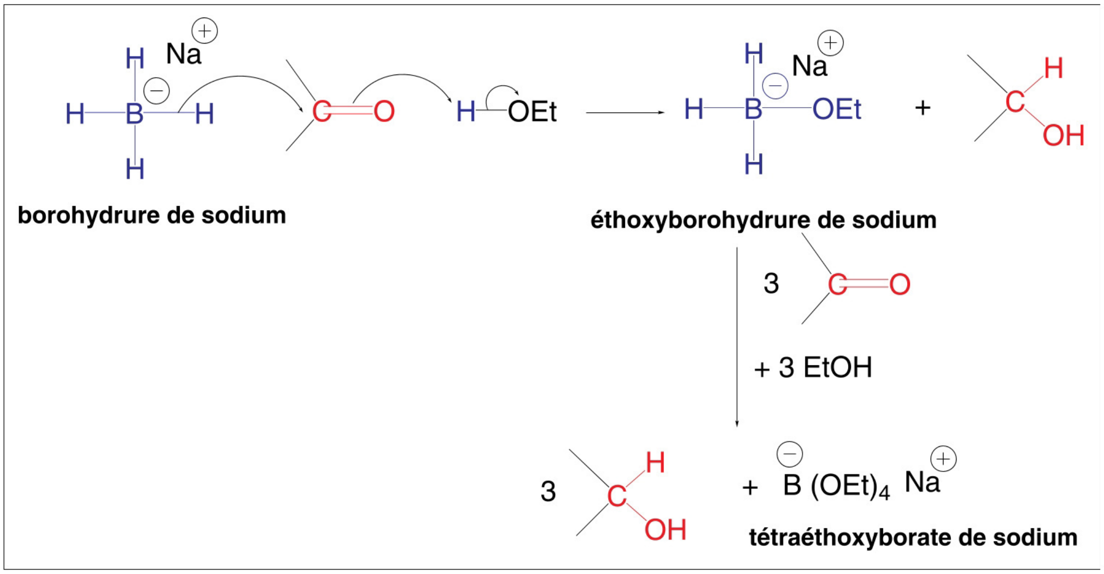


Schéma 13.29

L'hydrure de lithium aluminium $AlLiH_4$ est plus réactif que $NaBH_4$ en raison d'une plus forte polarisation des liaisons Al-H, **car H est moins lié à l'aluminium qu'au bore** dans $NaBH_4$. Ce réactif, $AlLiH_4$, réagit donc très violemment avec l'eau et les alcools, et plus généralement les solvants protiques, en libérant de l'hydrogène. Ses réactions ont donc lieu dans un solvant anhydre aprotique qui est le diéthyléther ou le THF anhydre dans la majorité des cas.

Avec le composé carbonylé, il se forme d'abord un hydrure de lithium alkoxyaluminium qui peut encore réagir trois fois avec un composé carbonylé en produisant un tétraalkoxyaluminate de lithium, qui, en présence d'eau, fournit l'alcool attendu, l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de lithium (schéma 13.30).

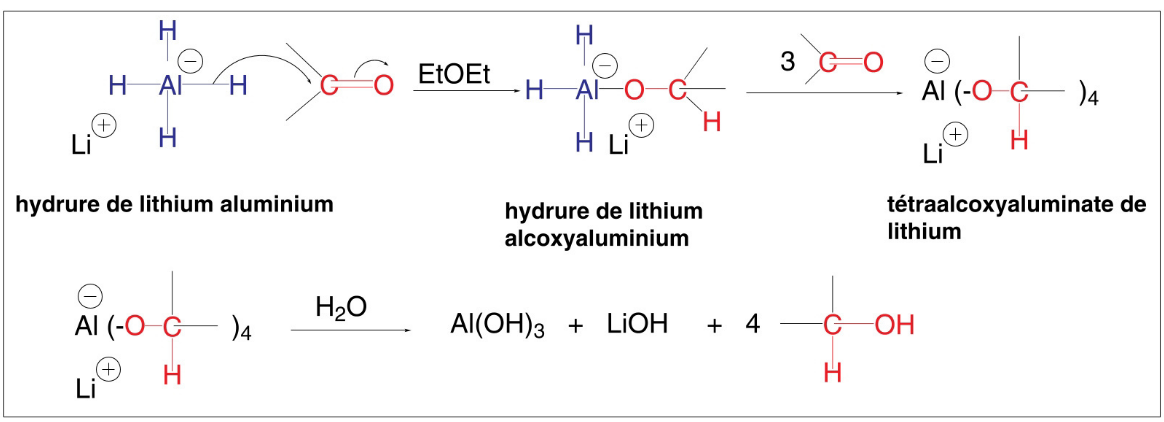


Schéma 13.30

Les hydrures réagissent plus vite avec les aldéhydes qu'avec les cétones. Si les deux fonctions sont présentes sur un composé aliphatique, il est possible de réduire, à faible température de manière chimiosélective, l'aldéhyde, si on utilise un hydrure pas trop réactif comme de borohydrure de sodium BH_4Na. On peut effectuer la réaction inverse si on augmente la réactivité de la cétone par rapport à l'aldéhyde en série aliphatique. Pour cela, on utilise le plus fort caractère basique de l'oxygène cétonique par rapport à celui de l'aldé-

hyde, ce qui résulte de l'effet $+I$ des groupes alkyles de la cétone. Cette propriété permet à l'oxygène cétonique de former un sel au sens de *Lewis*, avec un acide de *Lewis*, le trichlorure de cérium, $CeCl_3$. Le carbone cétonique devient alors plus électronégatif donc plus réactif que celui de l'aldéhyde, qui, lui ne réagit pas avec $CeCl_3$: la réduction s'oriente alors sur la cétone (c'est la **réduction chimiosélective de *Luche***, 1978) (schéma 13.31).

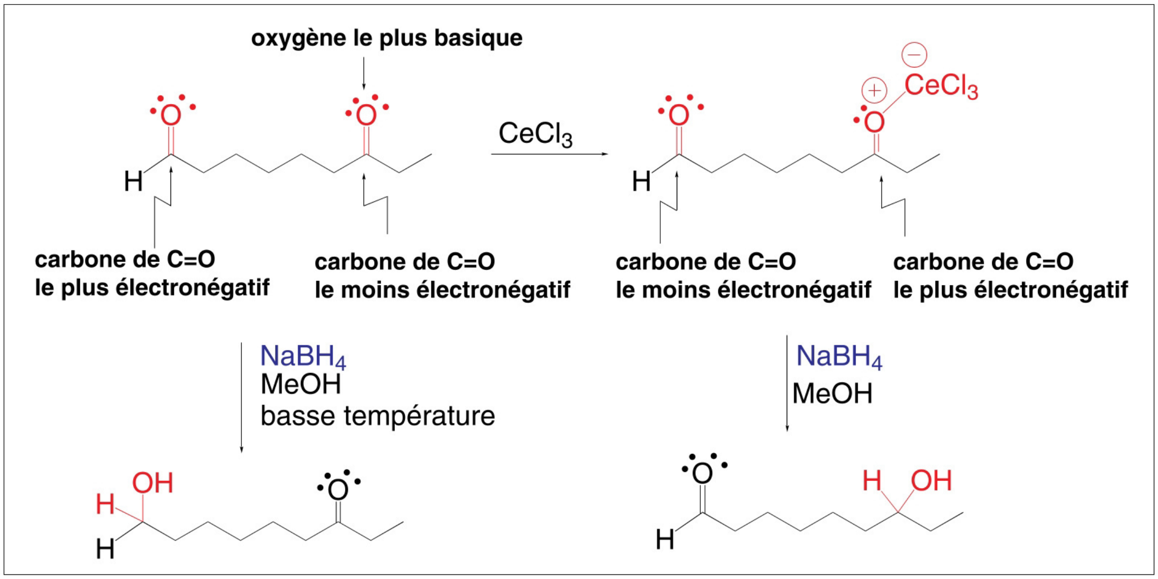


Schéma 13.31

En utilisant cette propriété de l'oxygène basique des cétones, on peut aussi effectuer une réduction chimiosélective d'un composé dicétonique. Si l'un des groupes carbonyles est plus encombré que l'autre, l'addition d'un acide de *Lewis* très volumineux formera un sel avec la fonction la moins encombrée, ce qui permettra, relativement, un accès plus aisé de l'hydrure (dans le schéma 13.32, le DIBAL ou hydrure de di*iso*butylaluminium) à l'autre groupe carbonyle. Le résultat sera la réduction du groupe carbonyle le plus encombré.

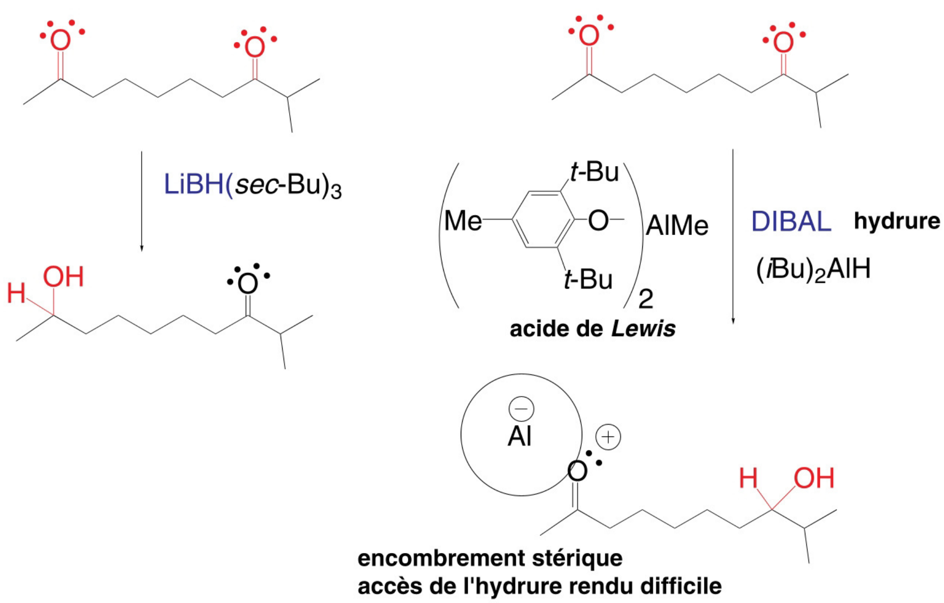


Schéma 13.32

La réduction chimiosélective du groupe carbonyle des cétones α,β-insaturées est effectuée par l'alane, AlH_3, **réducteur électrophile** résultant de la réaction de $AlLiH_4$ sur $AlCl_3$, ou bien par $NaBH_4$ en présence de $CeCl_3$.

Lorsque deux fonctions cétoniques dont l'une est α,β-insaturée se trouvent sur une même molécule, $NaBH_4$ réduit préférentiellement celle qui n'est pas insaturée. L'attaque du carbonyle conjugué nécessiterait plus d'énergie en raison de la perte du caractère mésomère.

Pour réduire le carbonyle conjugué, la **réaction de *Luche*** est utilisée. En effet, la conjugaison augmente le caractère basique de l'oxygène du groupe carbonyle et la formation d'un sel de *Lewis* est facilitée par rapport à une cétone non conjuguée, ce qui rend le carbone du carbonyle plus électronégatif et oriente l'addition de l'ion hydrure sur ce carbone (schéma 13.33).

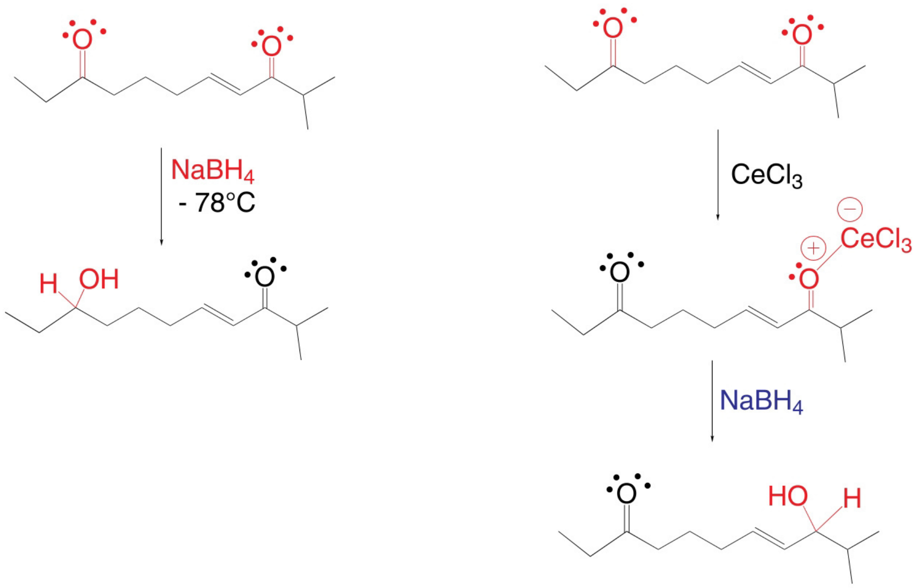


Schéma 13.33

Un aspect important de la réduction des cétones est la stéréosélectivité de l'attaque de l'hydrure sur le groupe carbonyle. Pour les cétones R-CO-R' ayant un C_α chiral lié à trois groupes de tailles différentes (petit, « **P** », moyen « **M** », et gros « **G** »), représentant R', le **modèle de *Cram***, 1952, (schéma 13.34) permet de prédire l'orientation de l'attaque de l'hydrure : ayant représenté la molécule selon *Newman*, le groupe carbonyle se trouvant en position *trans* par rapport à « **G** » , ce groupe et R étant éclipsés, l'attaque préférentielle de l'ion hydrure (ou de l'anion pour d'autres réactions), se fait **du côté le moins encombré du groupe carbonyle**, c'est-à-dire entre « **G** » et « **P** ».

Dans l'exemple présenté, on peut remarquer que ce modèle est d'autant plus vrai que le groupe R alkyle augmente de volume, ce qui correspond aussi à une plus grande gêne stérique.

D'autres modèles prenant en compte la conformation de l'état de transition de la réaction d'addition de H^- ont été proposés. Il s'agit des modèles de ***Karabatsos***, (1967), d'une part, et de ***Felkin***,(1968), d'autre part. Ce dernier prend en compte qu'à l'état de transition, **la conformation éclipsée est la moins réaliste**, car elle est d'énergie élevée et propose un modèle dans lequel la conformation est décalée, où « **G** » est **orthogonal au groupe carbonyle et à gauche de la représentation**. Dans ces conditions,

l'attaque préférentielle de l'ion hydrure est ***anti*** par rapport à **G**, entre « **P** » et « **M** ». Pour l'exemple présenté, le résultat est évidemment le même que par application du modèle de *Cram*.

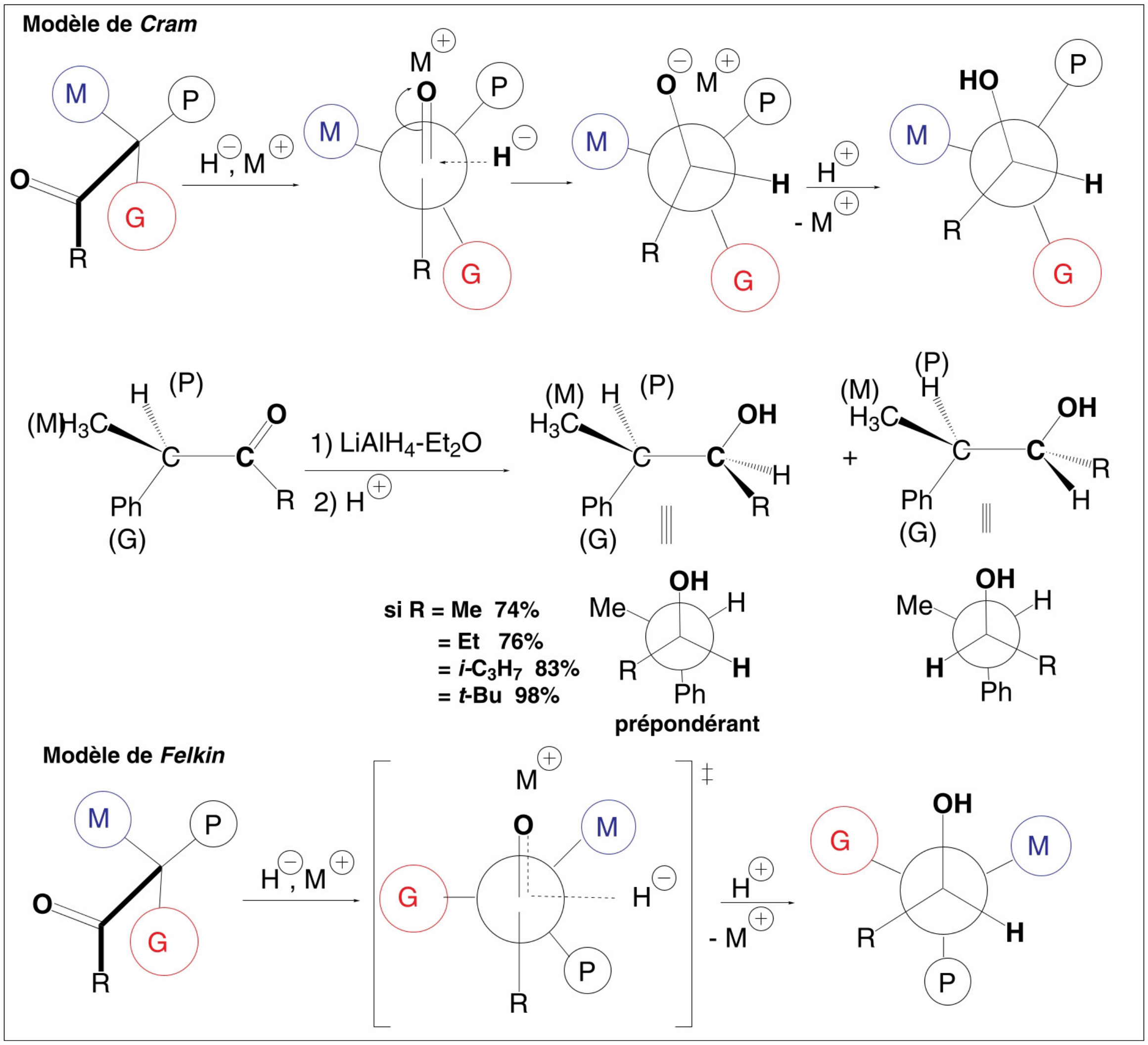


Schéma 13.34

En réalité, les seules réductions qui sont vraiment stéréosélectives ont été faites sur des composés carbonylés de conformations rigides : par exemple, les cyclohexanones et cyclopentanones. L'attaque de l'ion hydrure a lieu du côté le moins encombré du groupe carbonyle (schéma 13.35). Mieux que $NaBH_4$, les hydrures volumineux comme l'hydro-tri-*t*-butoxyaluminate de lithium, $AlLiH(t\text{-}BuO)_3$ augmentent la stéréosélectivité de telles réductions.

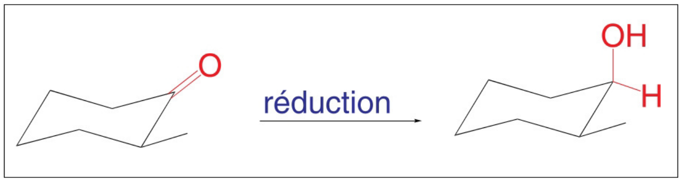


Schéma 13.35

La réduction enzymatique des cétones et aldéhydes par les déshydrogénases (appelées ainsi, mais qui sont aussi des hydrogénases en raison des équilibres biologiques auxquels elles prennent part) qui font intervenir le coenzyme NADH (nicotinamide adénine dinucléotide) contenues dans la « levure du boulanger » représente un excellent exemple de réduction biologique énantiosélective.

Le NADH est la forme réduite du NAD^+ avec lequel il est en équilibre comme le montre le schéma 13.36 et dont les principaux acteurs sont l'ion pyridinium et sa forme réduite, la 1,4-dihydropyridine.

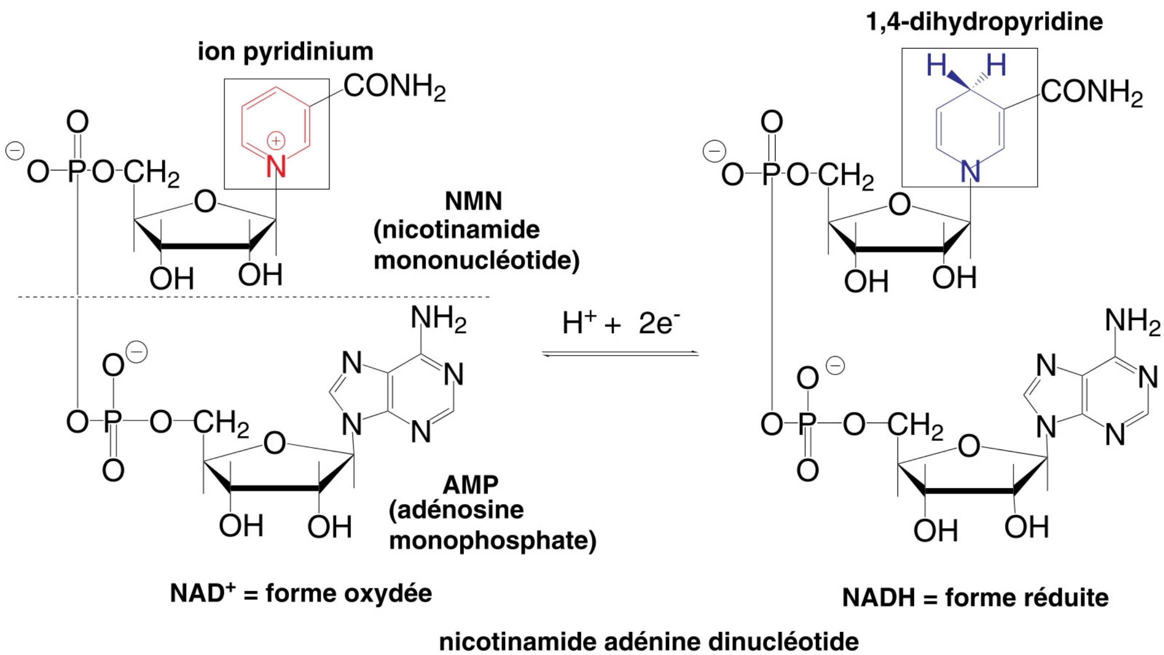


Schéma 13.36

Le schéma 13.37 décrit le mécanisme de la réduction de l'acétaldéhyde deutérié (afin de créer un centre chiral après réduction) par le NADH en présence de déshydrogénase.

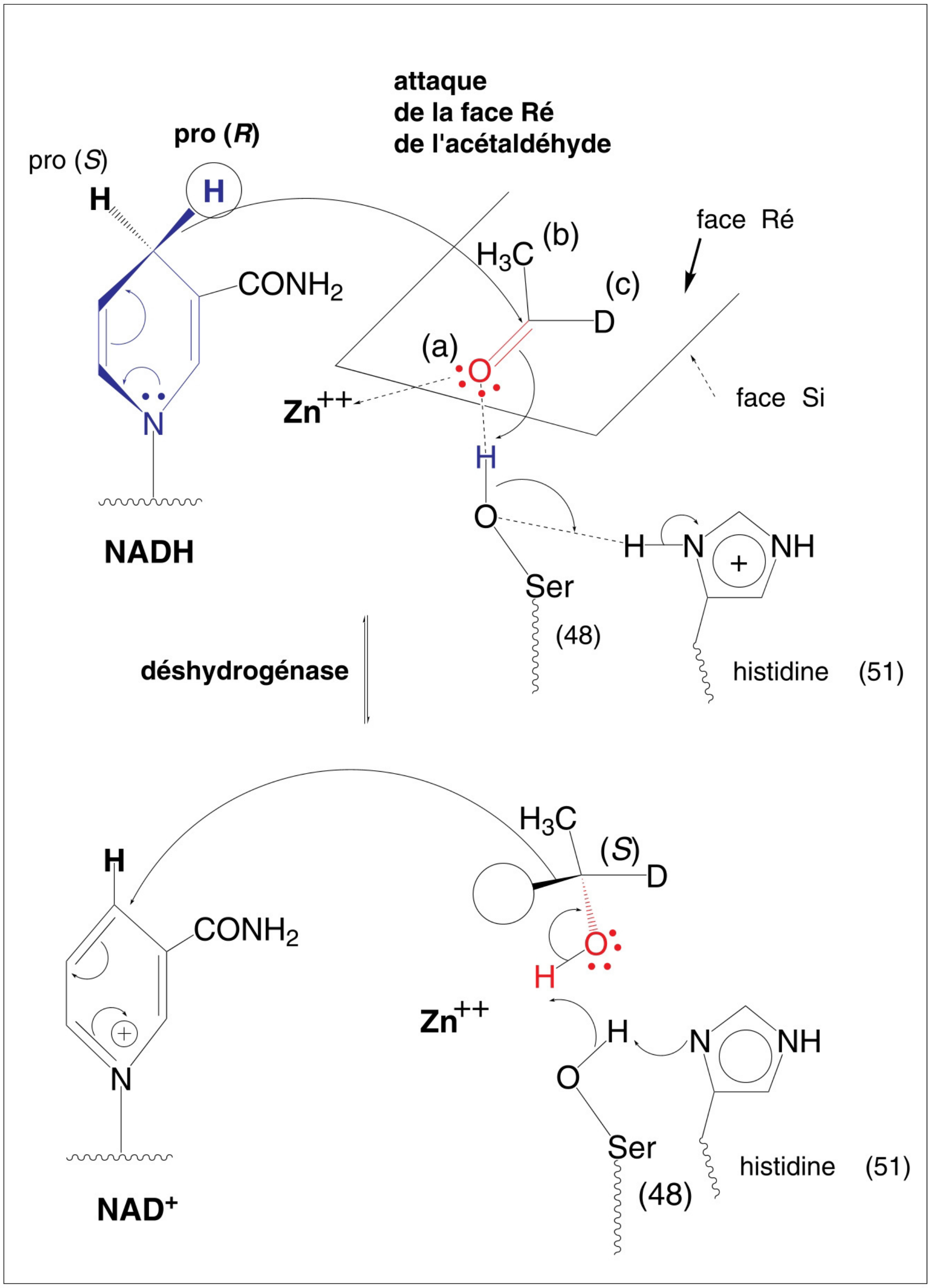


Schéma 13.37

L'oxygène du carbonyle de l'acétaldéhyde forme une liaison hydrogène avec le groupe hydroxy d'une sérine, NH_2-CH(COOH)-CH_2OH, (sérine 48, le nombre spécifie l'acide α-aminé dans la protéine enzymatique, appelée apoenzyme, et constituée de nombreux acides α-aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques -CO-NH-) de l'apoenzyme et une liaison de coordinence avec un ion Zn^{2+} qui joue le rôle d'acide de *Lewis*.

Une histidine (histidine 51) de l'apoenzyme, protonée, forme une liaison hydrogène avec l'oxygène de la sérine.

Ces différentes liaisons à l'oxygène du carbonyle, qui induisent des effets électroattracteurs, ont pour conséquence l'augmentation de la charge partielle positive du carbone de cette fonction, ce qui le rend plus électrophile.

Ce carbone est alors **exclusivement** attaqué par l'ion hydrure du NADH provenant de **l'hydrogène prochiral *R*** (§ 4.5.34), en position 4 de la dihydropyridine, du côté de **la face « Ré »** (§ 4.5.37) **du plan défini par l'oxygène (a), le carbone du groupe méthyle (b) et le deutérium (c) lié au groupe carbonyle**.

L'alcool qui résulte de la réaction a une configuration absolue *S*. L'hydrogène provient du NADH.

Dans la réaction inverse, l'oxydation de l'éthanol deutérié en acétaldéhyde deutérié par le NAD^+, l'ion hydrure apporté par cet alcool provient de son hydrogène et l'attaque du plan de l'ion pyridinium s'effectue de telle sorte que l'ion hydrure ainsi transféré corresponde à l'hydrogène pro-*R* de la 1,4-dihydropyridine, comme dans le NADH de départ. Le deutérium n'intervient pas dans ce mécanisme.

Bien entendu, avec l'acétaldéhyde non deutérié, l'éthanol qui résulte de cette réduction n'est pas chiral, toutefois, la haute stéréospécificité de ces réactions présente un intérêt en chimie pour la réduction de cétones dissymétriques en alcools chiraux. En biotechnologie, on utilise comme enzyme le HLADH (horse liver alcohol dehydrogenase) et du NADH qui est recyclé après son oxydation en NAD^+ par le bisulfite de sodium, composé réducteur.

La règle de *Prélog* (1953) permet, a priori, de définir la stéréochimie de l'alcool qui sera obtenu à partir d'une cétone dissymétrique, en présence de déshydrogénase.

Si la cétone est représentée de telle sorte que le plus petit substituant (l'hydrogène pour les aldéhydes) soit à gauche du groupe carbonyle, et le plus volumineux, à droite, l'alcool secondaire qui sera obtenu aura son groupe OH en arrière de la représentation dans la majorité des cas, selon le schéma 13.38.

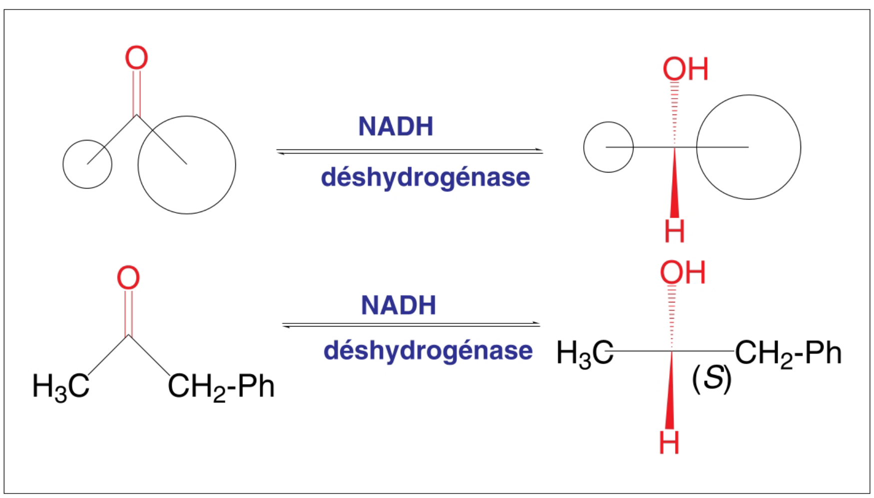


Schéma 13.38

13.7.3 – Réduction bimoléculaire des aldéhydes et cétones

13.7.3a – En 1,2-diols

Les cétones, et parfois les aldéhydes, plutôt en série aromatique, en présence de métaux susceptibles de leur transférer un électron comme le sodium (amalgamé Na/Hg),

le magnésium ou l'aluminium, forment un radical-anion cétyle qui se dimérise en 1,2-diol (pinacol pour les cétones) (schéma 13.39).

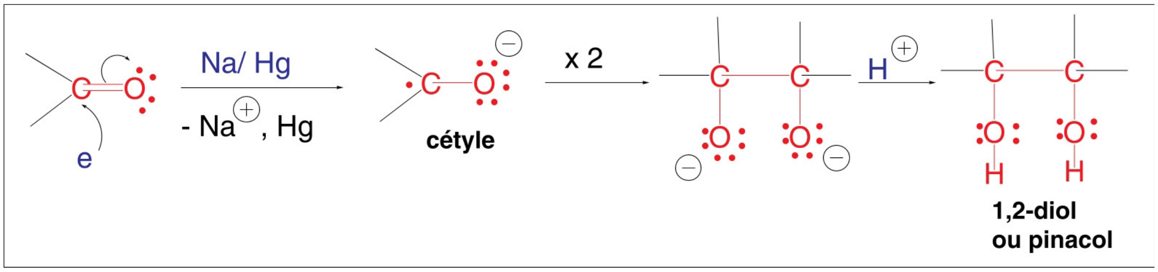


Schéma 13.39

Les dialdéhydes possèdant une chaîne suffisamment longue sont cyclisés par cette réaction en présence de trichlorure de titane, $TiCl_3$.

L'irradiation ultraviolette de la benzophénone en présence d'*iso*propanol, agissant comme donneur d'hydrogène, permet aussi la formation du pinacol correspondant (schéma 13.40).

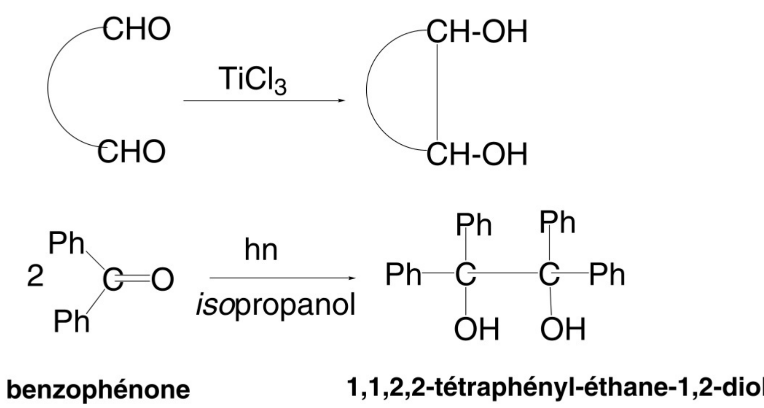


Schéma 13.40

13.7.3b – En alcènes

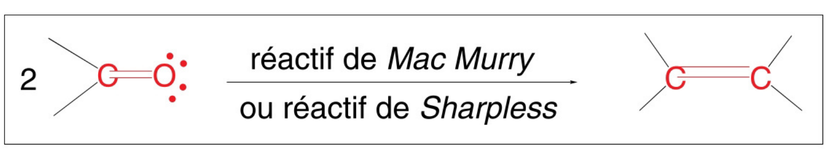


Schéma 13.41

Les cétones et aldéhydes, plus particulièrement aromatiques, traités, soit par le **réactif de *Mac Murry*** résultant de l'action de deux équivalents de $AlLiH_4$ sur un équivalent de trichlorure de titane dans le THF, soit par le **réactif de *Sharpless*** préparé à partir d'un équivalent d'hexachlorure de tungstène, WCl_6, et de deux équivalents de butyllithium dans le THF à –78 °C, sont couplés pour former des alcènes symétriques (*trans* pour les aldéhydes) (schéma 13.41). D'autres réactifs ayant une activité semblable sont $TiCl_3$-Zn-Cu, Mg et le complexe $TiCl_3$-THF.

13.7.4 – Réaction de *Willgerodt*

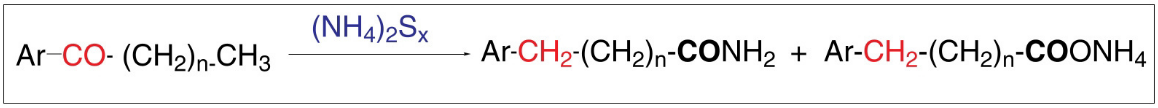


Schéma 13.42

La **réaction de *Willgerodt***, 1887, dont le mécanisme n'est toujours pas élucidé, consiste à chauffer une aryl alkylcétone avec du polysulfure d'ammonium $(NH_4)_2S_x$. Il en résulte un amide et un peu du sel d'ammonium de l'acide dont dérive l'amide. Que la chaîne carbonée alkyle soit petite ou grande, le groupe amido se trouve toujours à la fin de la chaîne par rapport au groupe aryle (schéma 13.42). L'acétophénone, $PhCOCH_3$, conduit à un mélange de phénylacétamide, Ph-CH_2CONH_2, et de phénylacétate d'ammonium, $PhCH_2COONH_4$. La butyrophénone, $PhCOCH_2CH_2CH_3$, forme le 4-phénylbutyramide, $PhCH_2CH_2CH_2CONH_2$, et le sel d'ammonium de l'acide correspondant. Lorsque la chaîne alkyle s'allonge, les rendements baissent sensiblement.

Dans la modification de *Kindler*, (1923) la réaction a lieu avec du soufre en présence d'ammoniac, d'une amine primaire ou secondaire anhydre (la morpholine est la plus utilisée). Dans ce cas, c'est le thioamide qui est obtenu à la place de l'amide. Par une hydrolyse acide, on obtient l'acide correspondant (schéma 13.43).

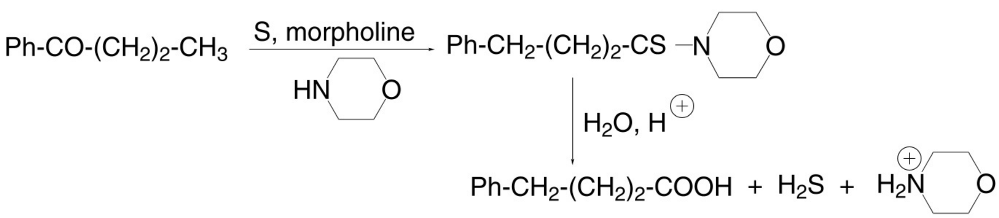


Schéma 13.43

Il est intéressant de remarquer que les cétones et aldéhydes suivants : $PhCOCH_2CH_3$, $PhCH_2COCH_3$ et $PHCH_2CH_2CHO$ qui diffèrent entre eux par la position du groupe carbonyle conduisent tous au même amide : $PhCH_2CH_2CONH_2$

13.8 Quinones

Dans le cas des quinones, la réduction en hydroquinones est très facile et de nombreux réducteurs peuvent être utilisés comme le dithionite de sodium (ou hydrosulfite de sodium), $Na_2S_2O_4$, ou $AlLiH_4$ (schéma 13.44).

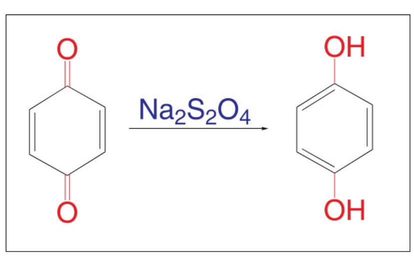
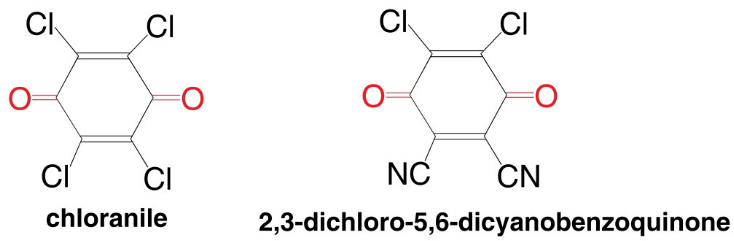


Schéma 13.44

Lorsque les quinones sont substituées par des groupes électrodonneurs comme le chloranile, ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone,



elles sont capables d'oxyder des molécules comme celle présentée dans l'exemple du schéma 13.45 où le composé **B** est oxydé en 1,2-diméthyl-naphtalène tandis que la benzoquinone est réduite en hydrobenzoquinone:

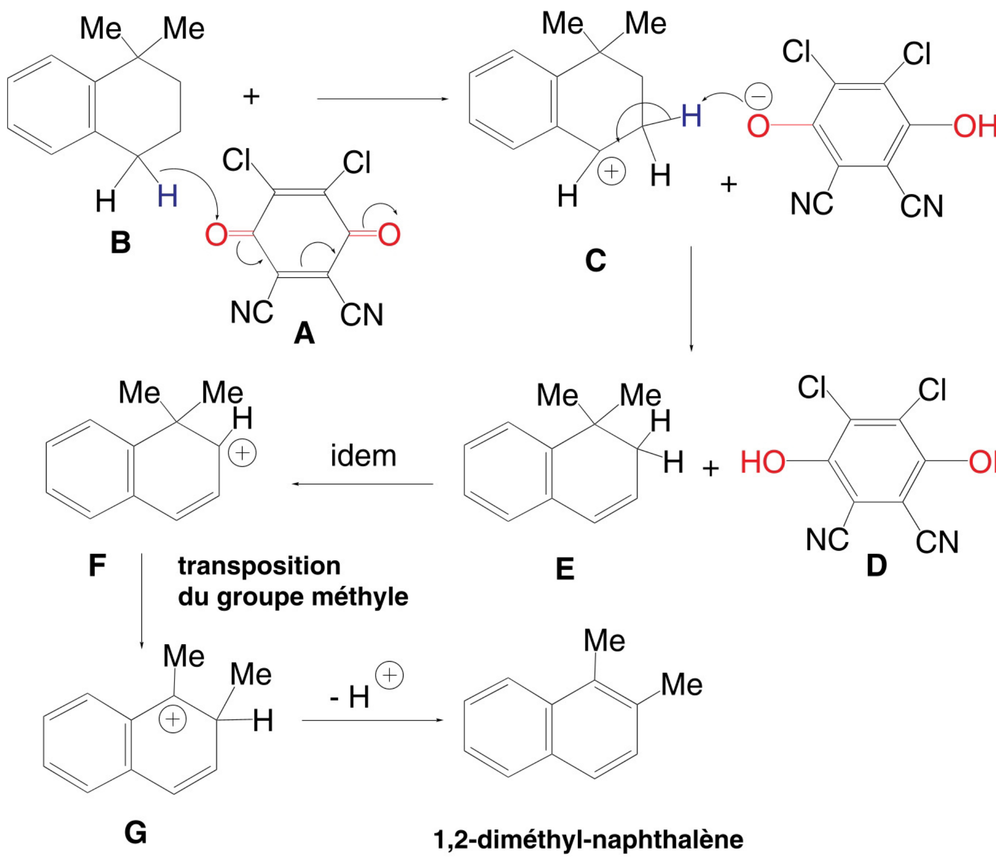


Schéma 13.45

Le 1,1-diméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-naphtalène **B** est converti en 1,2-diméthyl-naphtalène par oxydation par deux équivalents de benzoquinone **A**. Cette quinone extrait d'abord un ion hydrure avec formation d'un carbocation **C,** puis un proton, pour créer une première double liaison dans le composé **E**. La quinone est alors réduite en hydroquinone **D**. Un second équivalent effectue les mêmes étapes, mais le carbocation intermédiaire **F** subit une transposition d'un groupe méthyle (composé **G**) avant de perdre un proton ce qui crée la seconde double liaison, avec réduction de la quinone en hydroquinone.

13.9 Esters

13.9.1 – Réduction en deux alcools

$$RCOOR' \xrightarrow[\text{puis } H^{\oplus}]{\text{Na, EtOH}} RCH_2OH \;+\; R'OH$$

Schéma 13.46

La plus ancienne méthode connue, maintenant peu utilisée, est celle de ***Bouveault et Blanc*** (1903). Elle consiste à traiter les carboxylates aliphatiques par le sodium dans l'alcool éthylique (ou butylique) (schéma 13.46). Le mécanisme proposé est celui déjà rencontré avec les métaux, dits solubles, dans un alcool : le sodium additionne un électron au carbone du groupe carbonyle de l'ester, RCOOR', ce qui conduit à un radical-anion cétyle (schéma 13.47, **A**). Un proton est apporté par l'éthanol : le radical (**B**) qui en résulte additionne un second électron au carbone radicalaire ce qui le transforme en carbanion (**C**). Un proton est apporté par l'éthanol avec formation d'alcoolate. L'attaque de cet ion sur **D** conduit à l'élimination de l'anion alcoolate $R'O^-$ (premier alcool formé R'OH après addition d'un proton) et libère un aldéhyde (**E**). En présence du sodium du milieu, le mécanisme qui a prévalu pour l'ester se renouvelle avec passage par un nouveau cétyle, et conduit à un anion alcoolate qui, en présence d'un proton du milieu, forme le second alcool RCH_2OH (schéma 13.48).

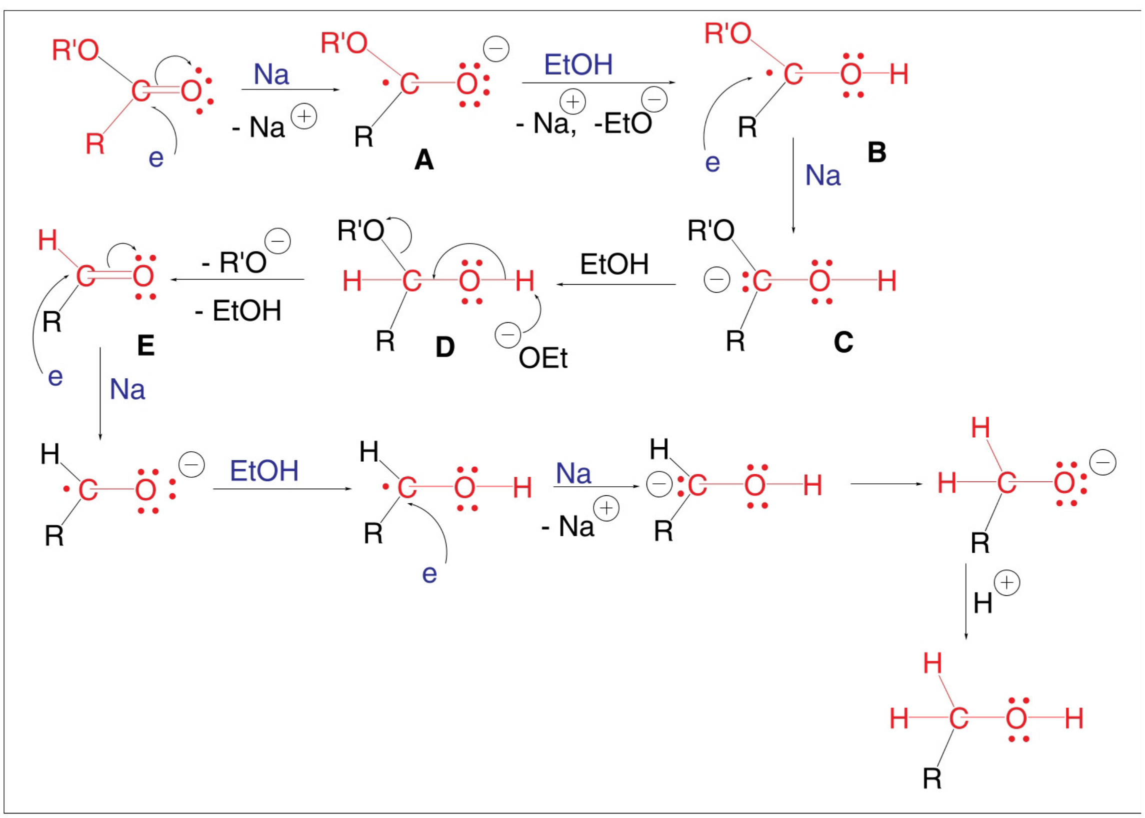


Schéma 13.47

Les esters d'acides aromatiques sont difficilement réduits. La double liaison des esters insaturés non conjugués n'est pas affectée.

Une modification (de *Hansley*) consiste à utiliser des quantités équimolaires d'alcool secondaire et de sodium dans un solvant non polaire : la réduction est alors facilitée.

Cette réaction effectuée sans alcool fournit des acyloïnes ou α-hydroxycétones (§ 13.4.3c) par dimérisation de l'entité cétyle.

La réduction par hydrogénation catalytique en série aromatique des esters sous haute pression et par chauffage en présence de chromite de cuivre fournit aussi deux alcools. Le platine et le palladium ne catalysent pas cette hydrogénation (voir le schéma 13.1).

La meilleure méthode est l'emploi des hydrures et plus particulièrement $AlLiH_4$, le DIBALH, BH_3-SMe_2, dans le THF au reflux, le triéthylborohydrure de lithium, $(Et)_3BHLi$.

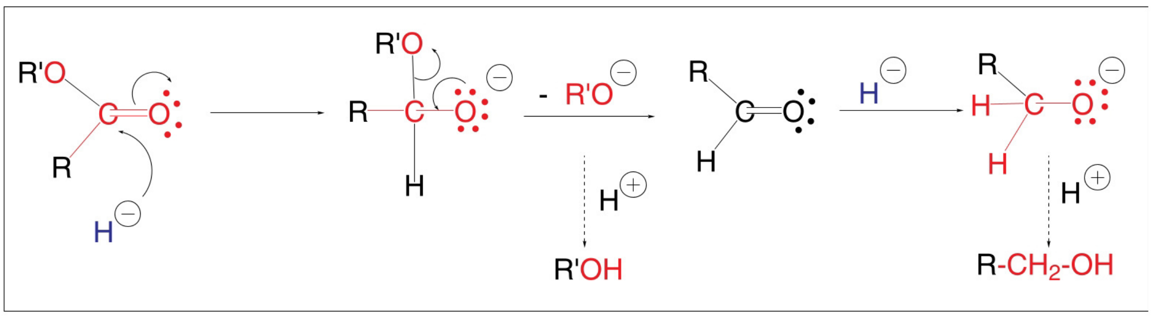


Schéma 13.48

Le borohydrure de sodium réagit très lentement avec les esters et plus rapidement avec les aldéhydes, ce qui permet de réduire une fonction aldéhyde dans un composé possèdant à la fois une fonction ester et une fonction aldéhyde (chimiosélectivité). Par contre, l'addition de chlorure d'aluminium ou de chlorure de lithium à cet hydrure le rend plus actif si la réaction est faite dans un solvant comme le diglyme (ou diéthylène glycol diméthyléther), $(MeOCH_2CH_2)_2O$, dans lequel $NaBH_4$ est soluble.

13.9.2 – Réduction en aldéhydes

La réduction de *Bouveault et Blanc* décrite au paragraphe précédent peut s'arrêter à la formation d'un aldéhyde (**E** du schéma 13.47) dans de très rares cas, par exemple, lorsque l'ester dérive d'un acide de masse élevée.

Les esters d'acides α-aminés sont réduits en α-amino-aldéhydes par l'amalgame de sodium, Na/Hg, dans l'éthanol à 20 °C , en milieu acide (**réaction de *Akabori***) (schéma 13.49).

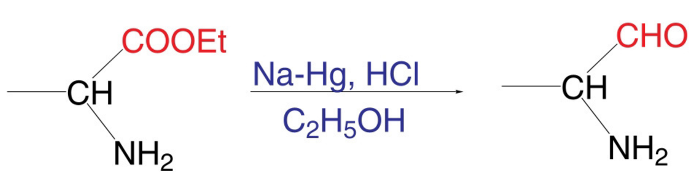


Schéma 13.49

Généralement, il est difficile de réduire les esters carboxyliques en aldéhydes, toutefois, en effectuant les réactions à basses températures avec $AlLiH_4$ dans la diéthylamine vers –50 °C, ou avec le DIBAL à –70 °C, dans le THF, la réaction est possible (schéma 1 3.50).

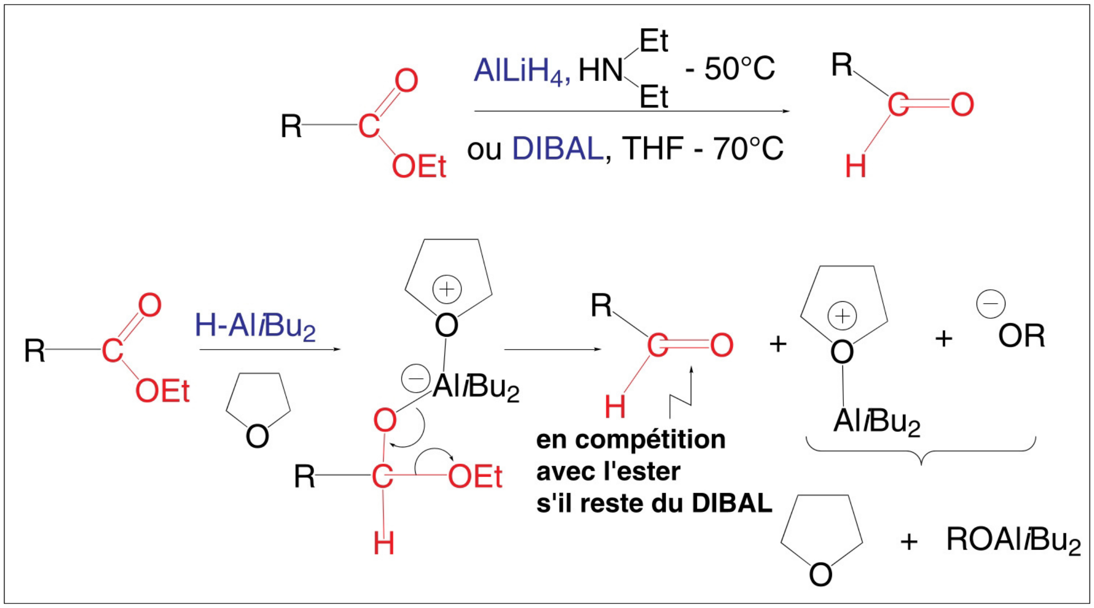


Schéma 13.50

Il existe un moyen de préparer des aldéhydes à partir d'esters : l'ester est d'abord converti en hydrazide par l'hydrate d'hydrazine. L'hydrazide est ensuite traité par le chlorure de benzènesulfonyle. Le composé ainsi formé est chauffé dans l'éthylèneglycol en présence d'un carbonate alcalin à 150–160 °C (**méthode de *Mac Fadyen-Stevens***, 1936) (schéma 13.51). Cette réaction n'est possible qu'avec les esters d'acides aromatiques non substitués en positions *ortho* et *para* par des groupes électroattracteurs, et les esters d'acides aliphatiques ne possèdant pas de $C_\alpha H$.

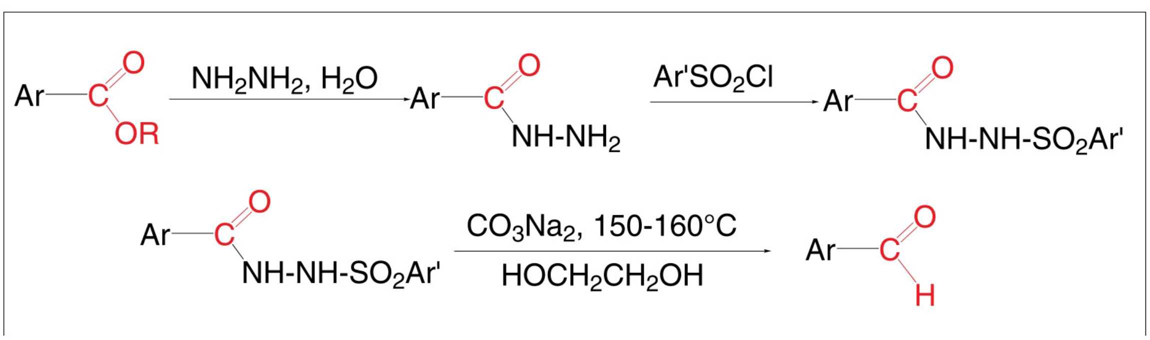


Schéma 13.51

13.9.3 – Réduction en éthers

La réaction la plus classique utilise le trifluorure de bore-éthèrate et $AlLiH_4$. On peut remplacer cet hydrure par $NaBH_4$, dans le diglyme. Si l'ester est de formule RCOOR', R' doit être secondaire ou tertiaire (schéma 13.52). Si R' est primaire, la réaction s'oriente vers la formation de deux alcools.

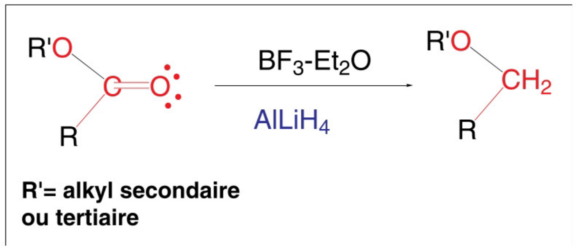


Schéma 13.52

Les lactones (esters cycliques) sont réduites par ces méthodes en éthers cycliques, mais une meilleure méthode nécessite le passage par une thiolactone.

13.9.4 – Condensation en acyloïnes

Les esters aliphatiques chauffés en présence de sodium dans l'éther, ou le benzène pour ceux de faibles masses moléculaires, dans le toluène ou le xylène pour les autres, donnent lieu à une réaction bimoléculaire qui produit des acyloïnes ou α-hydroxy cétones (schéma 13.53). Un électron du sodium d'additionne sur le carbone du groupe carbonyle pour conduire à un radical-anion **A**. Leur couplage fournit le dianion **B** qui élimine deux anions alcoolates pour former une molécule d'α-dicétone. En présence du sodium, un nouvel électron du sodium est additionné sur le carbone d'un groupe carbonyle conduisant à un nouveau radical-anion **C**. Le même processus s'effectue sur le second groupe carbonyle (composé **D**) avec couplage interne des radicaux et formation d'une double liaison ce qui conduit au composé **E**. L'acyloïne est obtenue en traitant ce composé par l'eau.

Le composé intermédiaire **E** n'est pas isolable. Le traitement par le triméthylchlorosilane, ajouté au milieu, permet de l'isoler et de le transformer par une hydrolyse acide en acyloïne.

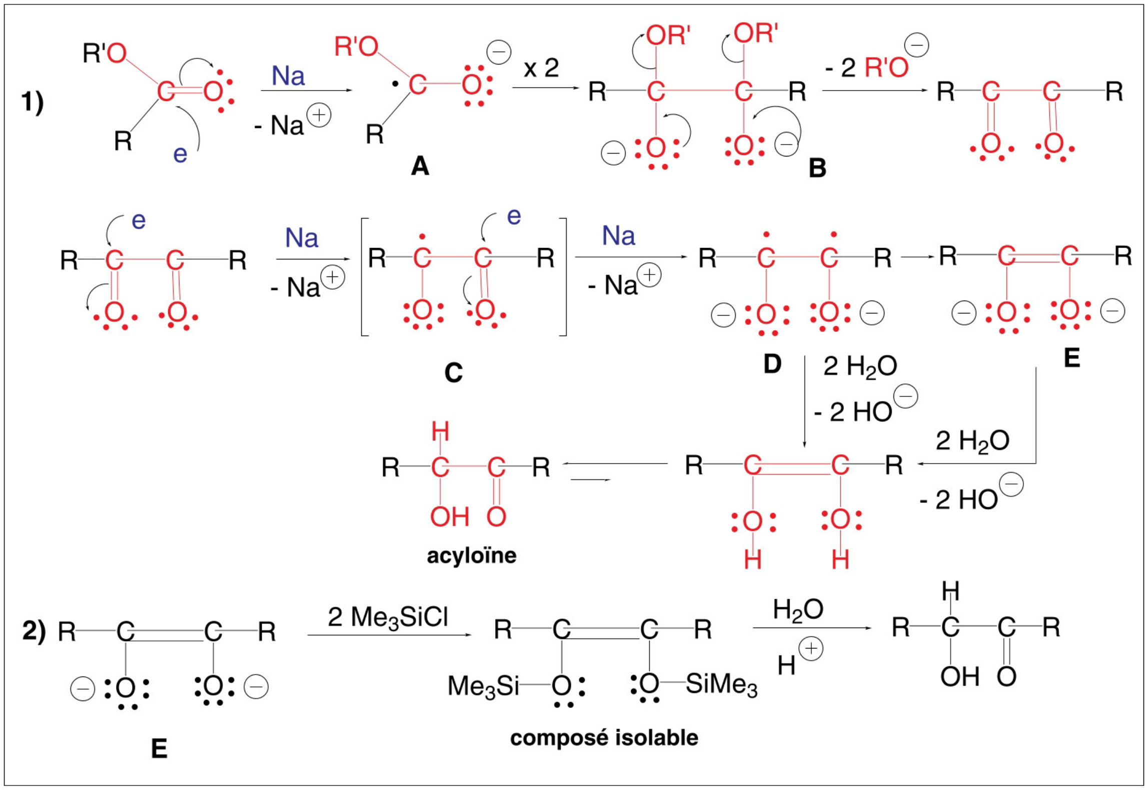


Schéma 13.53

Lorsque deux fonctions esters sont éloignées de 3, 4, ou 5 carbones, deux réactions peuvent avoir lieu, la réaction de *Dieckmann* (§ 10.4.2) et la formation d'acyloïnes cycliques.

Dans la mesure où la réaction est effectuée en présence de triméthylchlorosilane, la réaction de *Dieckmann* n'a pas lieu, et seule, l'acyloïne cyclique est obtenue (schéma 13.54).

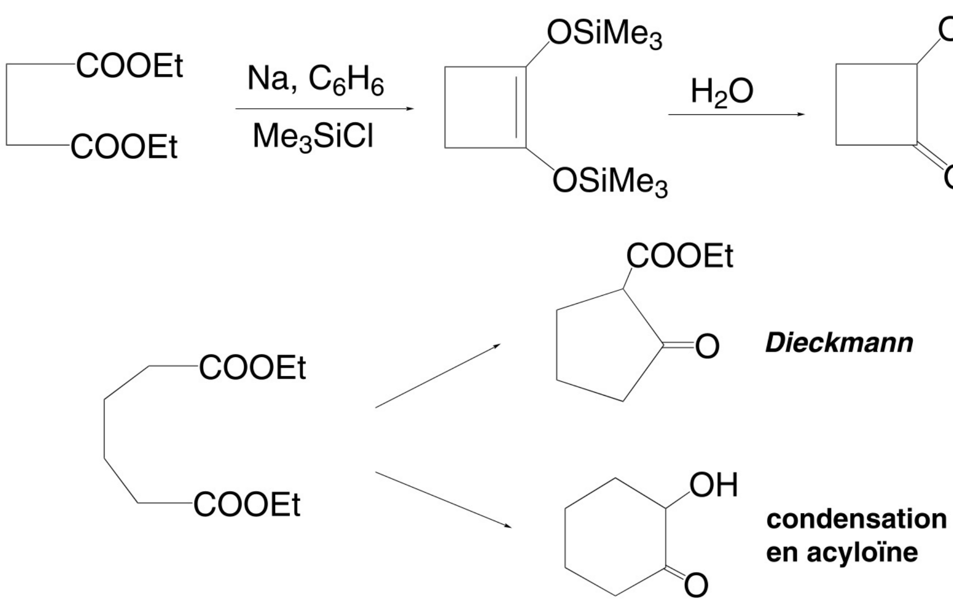


Schéma 13.54

13.10 Acides

13.10.1 – Réduction en aldéhydes

L'action du lithium dans la méthylamine fournit avec les acides carboxyliques de faibles masses, une imine, qui, par hydrolyse, libère l'aldéhyde (schéma 13.55). Avec les autres acides, les alcools correspondants sont obtenus.

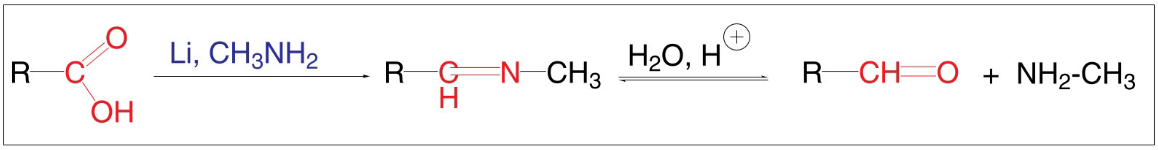


Schéma 13.55

Les acides aliphatiques, aromatiques et β,γ–insaturés sont aussi réduits par l'acide formique à 300–350 °C (il se décompose en hydrogène et anhydride carbonique), en présence d'un oxydant comme le bioxyde de manganèse ou le trioxyde de titane, Ti_2O_3 (schéma 13.56).

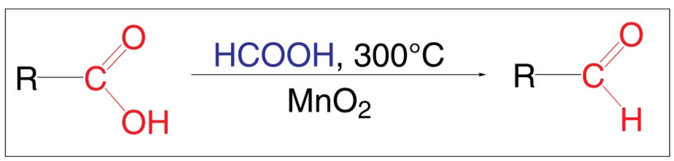


Schéma 13.56

La transformation des acides aromatiques en esters, afin d'effectuer la réaction de *Mac Fadyen-Stevens* (§ 13.9.2), est une autre solution pour obtenir des aldéhydes.

13.10.2 – Réduction en alcools

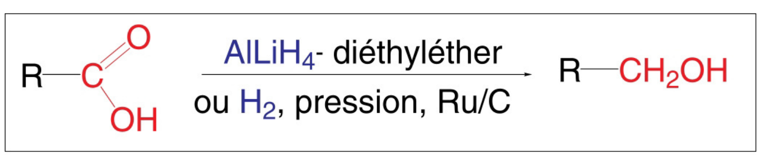


Schéma 13.57

Les acides sont réduits en alcools à 25 °C par $AlLiH_4$ dans le diéthyléther, et parfois dans le THF, ou par l'hydrogénation catalytique en présence de ruthénium / carbone (schéma 13.57).

L'emploi de $NaBH_4$, seul, ne permet pas cette réduction. En présence de chlorure d'aluminium dans le diglyme, elle devient possible.

Le borane dans le THF conduit aussi aux alcools.

13.10.3 – Réduction en alcanes

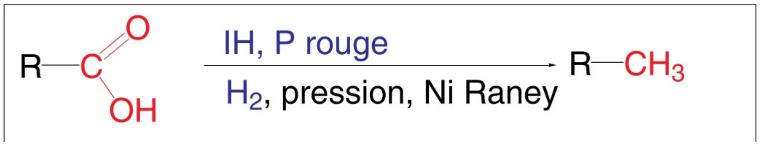


Schéma 13.58

Le chauffage des acides carboxyliques avec de l'acide iodhydrique et du phosphore rouge sous pression, ou l'hydrogénation sous haute pression en présence de nickel de *Raney* réduit les acides aliphatiques en alcanes (schéma 13.58).

13.11 Anhydrides d'acides

Les anhydrides d'acides cycliques et acycliques sont réduits par $AlLiH_4$ en deux alcools (schéma 13.59).

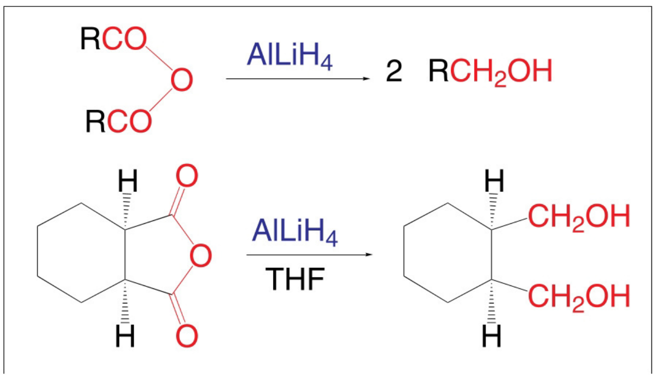


Schéma 13.59

Un alcool primaire et un acide peuvent être obtenus par une lente addition de méthanol à l'anhydride en présence de $NaBH_4$ dans le THF.

Les anhydrides cycliques aromatiques comme l'anhydride phtalique sont réduits en lactones, soit par hydrogénation catalytique en présence de platine, soit par $NaBH_4$, soit enfin par action du zinc dans l'acide acétique (schéma 13.60).

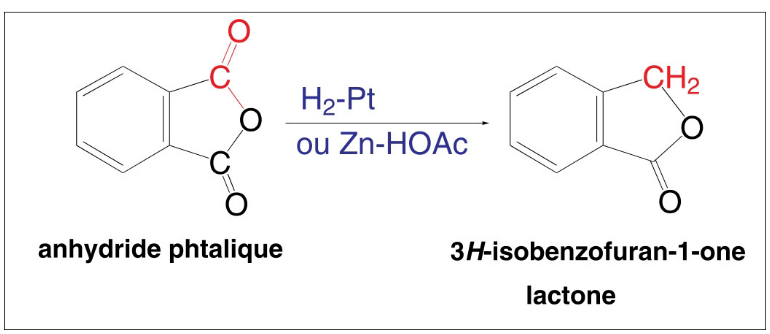


Schéma 13.60

13.12 Chlorures d'acides

Les chlorures d'acides sont réduits facilement en alcools soit par $AlLiH_4$, soit par $NaBH_4$ (schéma 13.61).

Si l'hydrure de tri-*t*-butoxyaluminium lithium à – 78 °C dans le diglyme est utilisé, c'est un aldéhyde qui est obtenu. Les groupes réductibles comme COOEt, NO_2, CN ne sont pas réduits.

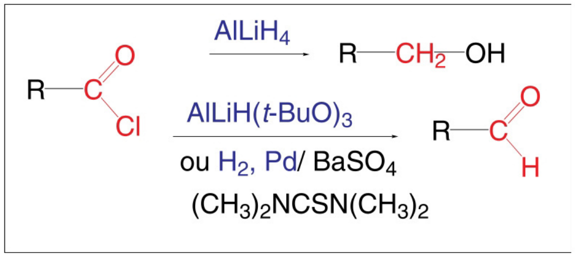


Schéma 13.61

L'hydrogénation catalytique en présence de $Pd/BaSO_4$, $Pd/CaCO_3$, Pd/C, Ni ou Pt, à chaud (80 à 180 °C), permet de réduire les chlorures d'acides en aldéhydes correspondants (**réaction de *Rosenmund-Saïtzev***, 1918). Un poison catalytique comme la tétraméthylthiourée, l'isocyanate de phényle ou la thiourée est ajouté au milieu pour éviter une réduction du groupe aldéhyde en groupe méthyle.

La **réaction de *Reissert*** (1905) permet une réduction quantitative des chlorures d'acides RCOCl, qu'ils soient aliphatiques ou aromatiques : le chlorure d'acide réagit avec la quinoléine en présence d'acide cyanhydrique ou de cyanure de potassium. On obtient une *N*-acyl-2-cyano-1,2-dihydroquinoléine (**composé de *Reissert*)** qui, en présence d'acide sulfurique, additionne un proton (schéma 13.62).

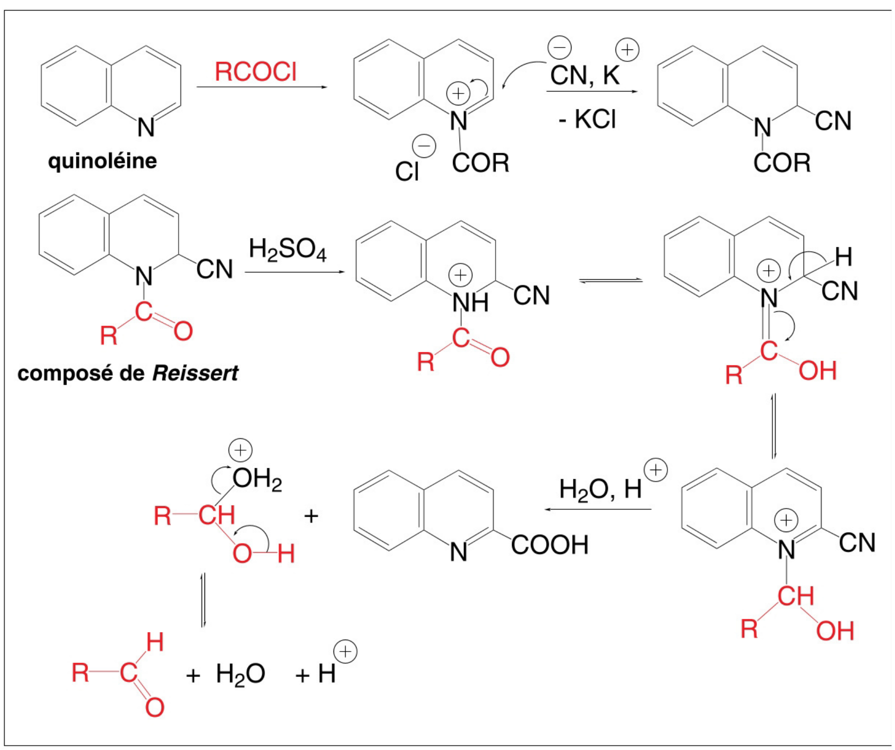


Schéma 13.62

Le composé ainsi obtenu est hydrolysé en aldéhyde, RCHO, et acide quinoléine-2-carboxylique (-CN est hydrolysé en -COOH).

La **réaction de *Mac Fadyen-Stevens***, déjà présentée pour la réduction des esters en aldéhydes (§ 13.8.2), permet aussi de réduire les chlorures d'acides en aldéhydes. L'arylsulfonylhydrazine réagit avec le chlorure d'acide pour former une 1-acyl-2-arylsulfonylhydrazine, qui, chauffée en présence d'un carbonate alcalin dans l'éthylène glycol, est décomposée en aldéhyde, azote, et arylsulfonate (schéma 13.63). L'intermédiaire dans cette réaction est un acyldiimide, RCO-N=NH. Comme pour les esters, cette réaction n'est possible qu'avec les chlorures d'acides aromatiques non substitués en positions *ortho* et *para* par des groupes électroattracteurs, et les chlorures d'acides aliphatiques ne possèdant pas de $C_{\alpha}H$.

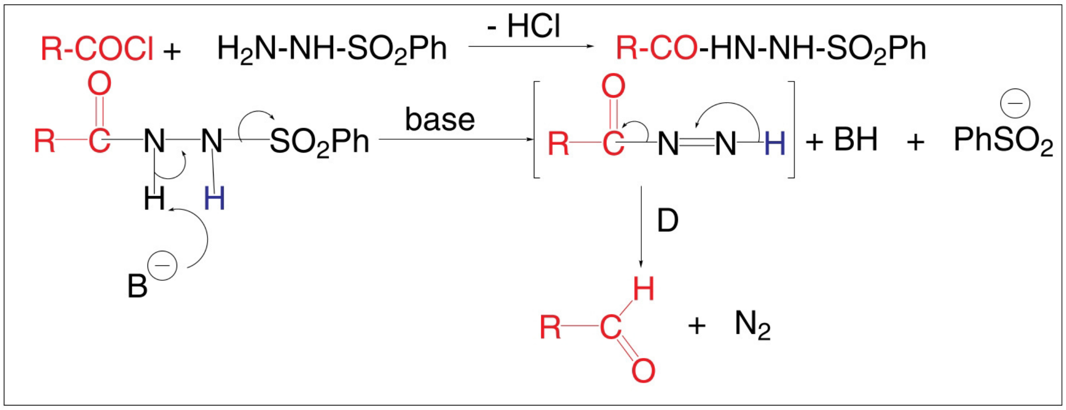


Schéma 13.63

Les 1-acyl-2-arylsulfonylhydrazines peuvent provenir de l'attaque d'une acylhydrazine par le chlorure de benzènesulfonyle.

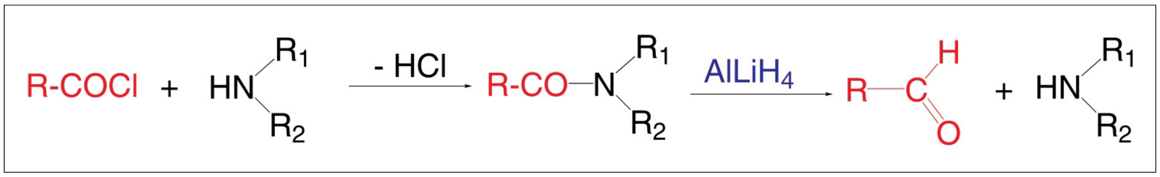


Schéma 13.64

Une autre méthode de réduction des chlorures d'acides consiste à les transformer d'abord en amides tertiaires par réaction avec une amine secondaire puis à les réduire par $AlLiH_4$ ou le DIBAL, parmi d'autres hydrures (schéma 13.64).

13.13 Amides

La fonction amide est assez résistante à la réduction par rapport à d'autres fonctions réductibles. Ainsi, $NaBH_4$ ne réduit pas les amides, sauf en présence de trichlorure d'aluminium dans le diglyme. L'utilisation de $AlLiH_4$ permet d'obtenir les amines correspondantes (schéma 13.65).

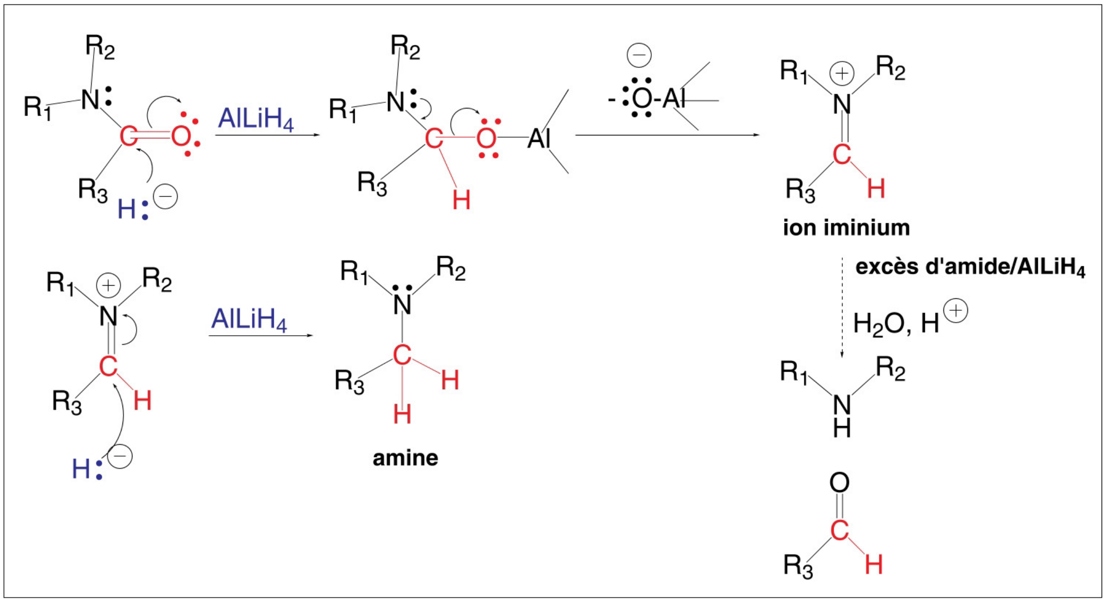


Schéma 13.65

Avec les amides *N,N*-disubstitués, des aldéhydes ou des alcools peuvent être formés. Les aldéhydes (ou les alcools correspondants) sont obtenus si les amides sont est en excès par rapport au réactif. L'hydrure de di*iso*butylaluminium conduit uniquement à des aldéhydes.

Certains amides sont facilement réduits : ce sont des exceptions. Il s'agit d'amides dont l'azote appartient à un cycle à fort caractère électroattracteur comme dans les composés de *Reissert* (§ 13.12) ou les *N*-acylimidazoles (composés capables d'acyler les amines, comme les chlorures d'acides) (schéma 13.66).

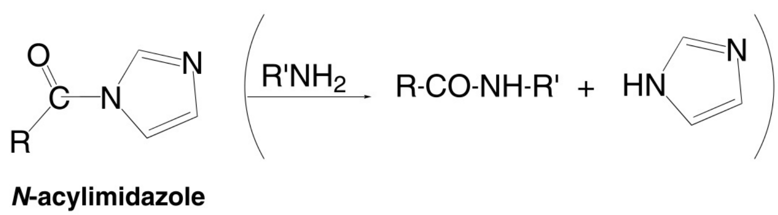


Schéma 13.66

Le borane dans le THF réduit aussi les amides en amines.

La réduction des seuls amides tertiaires en alcools est effectuée par le triéthylborohydrure de lithium $(Et)_3BHLi$, entre autres.

13.14 Ethers, époxydes

Les dialkyléthers sont difficilement réduits. C'est la raison pour laquelle on les utilise comme solvants dans de nombreuses réductions, en particulier avec $AlLiH_4$ (réactif soluble dans le diéthyléther, et dans un éther cyclique, le tétrahydrofurane, THF).

Les acétals et cétals sont aussi très résistants à $AlLiH_4$ ce qui permet de les utiliser comme bons groupes protecteurs des aldéhydes et cétones lorsqu'une réduction doit être effectuée sur une autre fonction contenue dans la molécule.

Par contre, le mélange de $AlLiH_4$ et de chlorure d'aluminium (équivalent à l'alane ou hydrure d'aluminium, AlH_3, composé électrophile, acide de *Lewis*), ou l'hydrure de dichloroaluminium, $AlHCl_2$, permet de les réduire en partie : l'un des deux groupes OR forme un alcool (schéma 13.67).

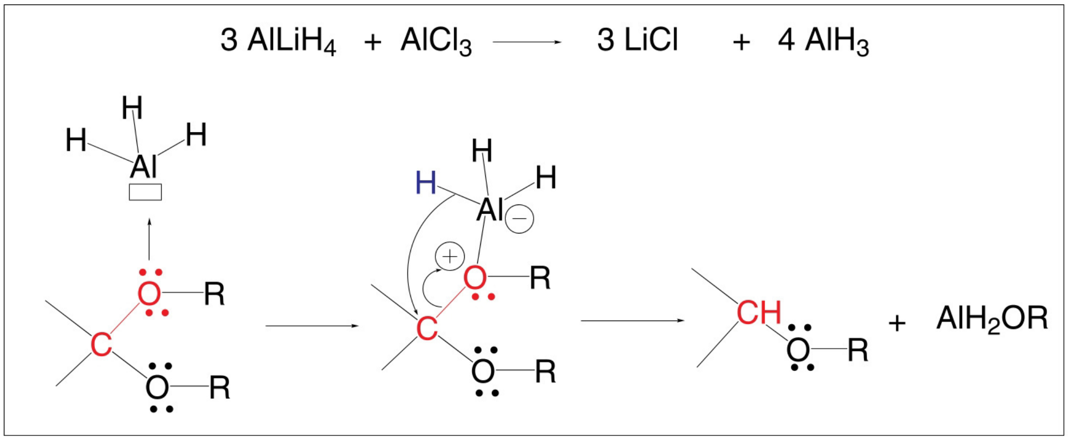


Schéma 13.67

En raison de la forte tension de cycle qui existe dans les époxydes ou oxiranes, qui sont des éthers cycliques, leur ouverture est facile en présence d'un réactif nucléophile comme $AlLiH_4$ et $LiBH(Et)_3$, parmi d'autres agents réducteurs. L'ion hydrure attaque le carbone du cycle le moins encombré lorsque l'époxyde n'est pas symétrique, selon une réaction S_N2, donc avec inversion de configuration relative de ce carbone. Il en résulte un alcool (schéma 13.68).

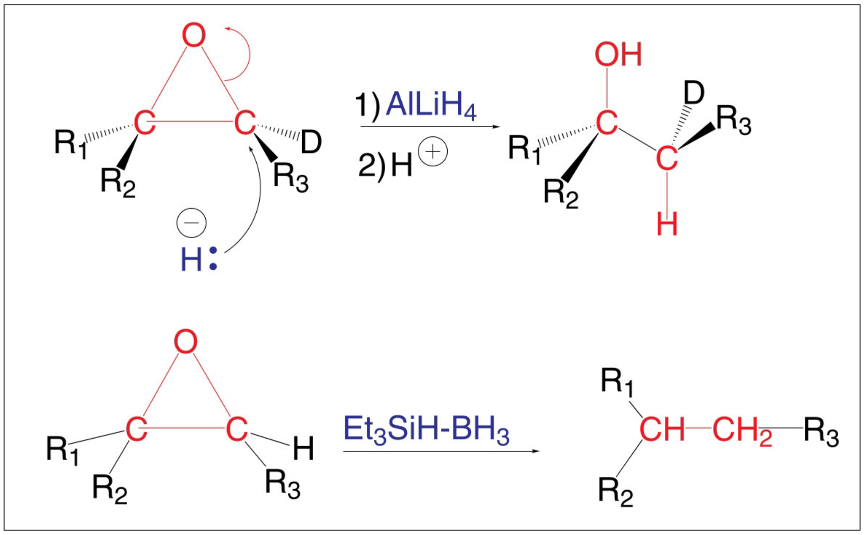


Schéma 13.68

Note : cela est vrai avec les agents réducteurs nucléophiles. Par contre, avec le diborane ou l'hydrure d'aluminium, qui sont des **hydrures électrophiles**, l'addition a lieu sur l'oxygène et la réaction s'inverse produisant l'alcool le moins substitué.

L'action du triéthylsilane et du borane conduit à une réduction totale de l'époxyde.

La **réaction de *Sharpless*** (1980) (§ 12.4.1) permet l'accès à des époxyalcools énantiomériquement purs. Suivant l'agent réducteur employé, on peut obtenir, soit un diol-1,2 avec le DIBAL, soit un diol 1,3 avec le Red-Al, ($NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$), ce qui correspond à deux mécanimes (**A**) et (**B**) représentés dans le schéma 13.69.

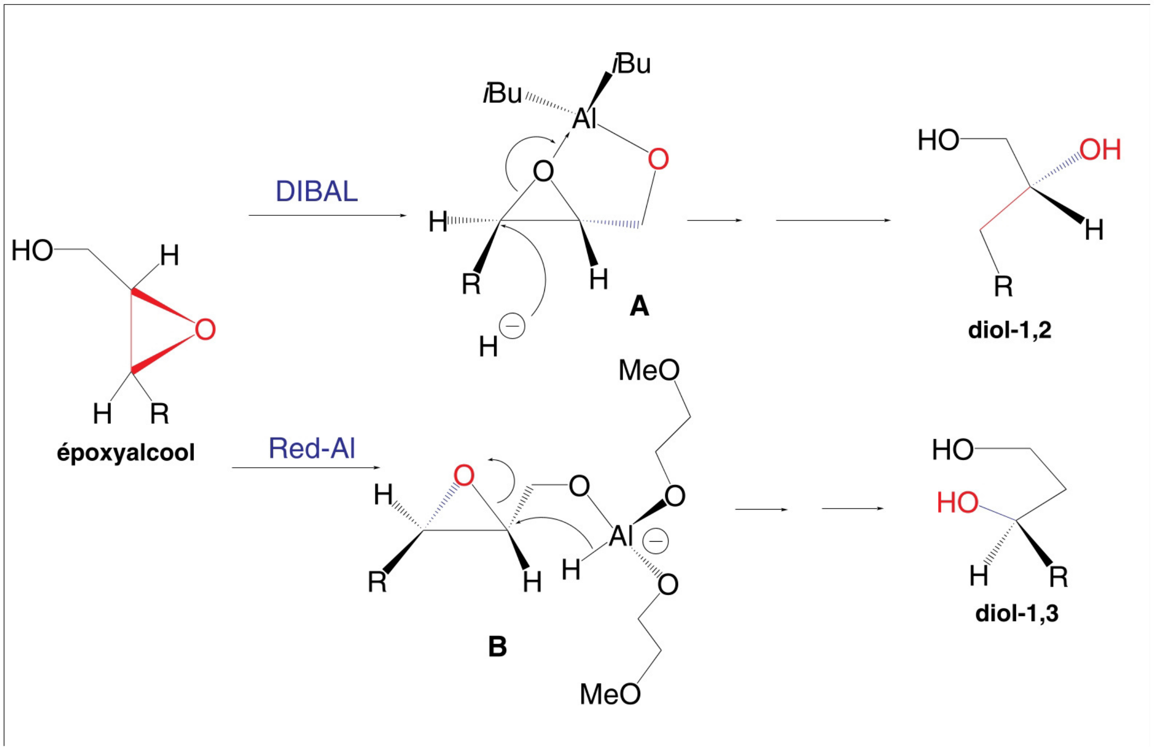


Schéma 13.69

13.15 Halogénures, tosylates et sulfures

L'hydrogénation catalytique en présence de nickel de *Raney* réduit en alcanes correspondants les iodures d'alkyles primaires, secondaires et tertiaires, les chlorures et bromures d'alkyles tertiaires. Par contre, les chlorures et bromures d'alkyles primaires et secondaires ne sont pas réduits.

L'hydrogénation en présence de palladium fournit le benzène à partir des halogénures benzèniques (schéma 13.70).

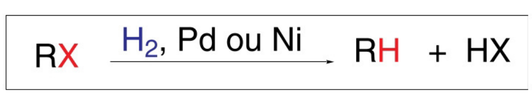


Schéma 13.70

De nombreux hydrures peuvent réduire les halogénures. Leurs choix est orienté en fonction des groupes fonctionnels présents dans la molécule et de la nature de l'halogénure. Parmi les plus classiques, $AlLiH_4$ est le plus utilisé, car il réagit sur tous les types d'halogénures, mais s'ils comportent d'autres groupes réductibles comme CN, COOR, COOH, il est préférable de le remplacer par $NaBH_4$ dans un solvant dipolaire aprotique en raison de la plus faible réactivité de ce dernier.

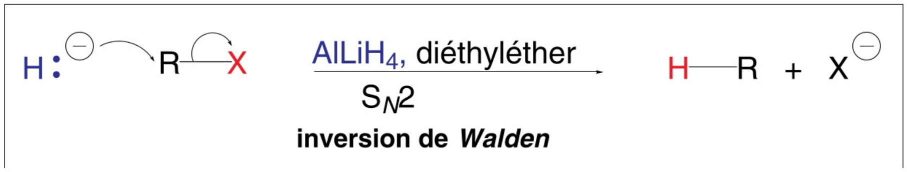


Schéma 13.71

La différence de réactivité entre ces deux hydrures a pour conséquence une variante dans leurs mécanismes de substitution par l'ion hydrure : $AlLiH_4$ réagit presque toujours selon le mécanisme S_N2 (schéma 13.71) et parfois par un mécanisme SET (§ 6.12.7), tandis que $NaBH_4$, plus faible nucléophile, réagit selon S_N2, mais parfois selon S_N1 si les conditions expérimentales le permettent (par exemple dans le diglyme à 80 % dans l'eau).

Dans certains cas, la réaction avec $NaBH_4$ peut s'effectuer par une élimination-hydroboration. Par exemple, lorsque le (*R*)-3-chloro-3,7-diméthyl-octane réagit avec $NaBH_4$ dans le DMSO (à 100 °C), il se forme un mélange d'alcènes isomères qui, en présence du borane libéré par la réaction, sont transformés en alkylboranes : l'action d'un acide conduit au 3,6-diméthyloctane racémique. Le résultat de ce mécanisme est équivalent à celui d'une réaction S_N1 (schéma 13.72).

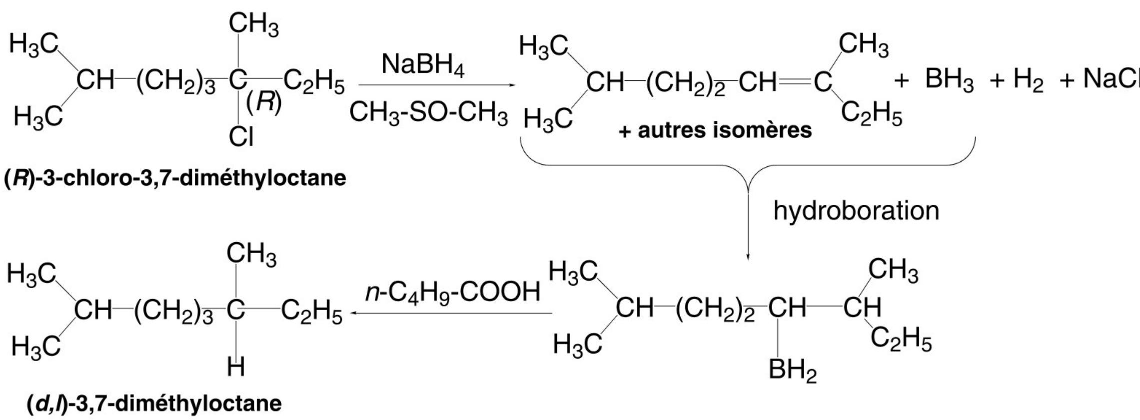


Schéma 13.72

Le triéthylborohydrure de lithium, $LiEt_3BH$, un puissant nucléophile qui effectue des réactions S_N2 réagit très rapidement sur les halogénures primaires, secondaires (mais pas tertiaires), allyliques, benzyliques, et de néopentyle ($(CH_3)_3C$-CH_2X. Il n'agit pas sur les halogénures d'aryles. Les halogénures d'alkyles tertiaires subissent une élimination.

Très proche dans sa réactivité de l'hydrure précédent, l'hydrure de lithium triméthoxyaluminium, $LiAlH(OMe)_3$, est mis en réaction sous forme de complexe avec l'iodure cuivreux, CuI : il réduit tous les halogénures indiqués ci-dessus mais aussi les halogénures d'alkyles tertiaires, et d'aryles.

D'autres systèmes réducteurs comme le zinc en milieu acide ou le triéthylsilane, en présence de chlorure d'aluminium, donnent aussi de bons résultats avec la plupart des halogénures.

Les métaux alcalins, sodium ou lithium en présence de *t*-butanol dans le THF sont capables de remplacer par des hydrogènes tous les halogènes des composés polyhalogénés.

La réduction des halogénures d'alkyles et d'aryles est aussi le résultat de l'action du magnésium et de l'*iso*propanol (schéma 13.73).

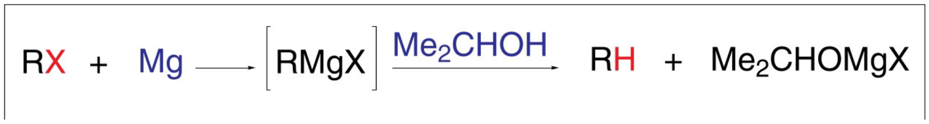


Schéma 13.73

Les réactifs indiqués précédemment agissent sur les iodures, bromures et chlorures.

La formation de composés organométalliques à partir d'un halogénure et d'un métal (Li, Mg, Zn) est aussi une réduction.

Les organomagnésiens sont préparés à partir de copeaux de magnésium dont la surface, souvent oxydée par l'air, a été décapée par action de l'iode ou du 1,2-dibromoéthane. On peut aussi préparer le métal à l'état natif par réduction d'une solution d'un sel sous atmosphère inerte : c'est le cas du magnésium de *Rieke* obtenu à partir de chlorure de magnésium par action de naphtyllithium (ou naphtalène-lithium). Il s'agit ensuite d'une réduction par un métal « soluble » dont le mécanisme est proche de ceux déjà indiqués (schéma 13.74).

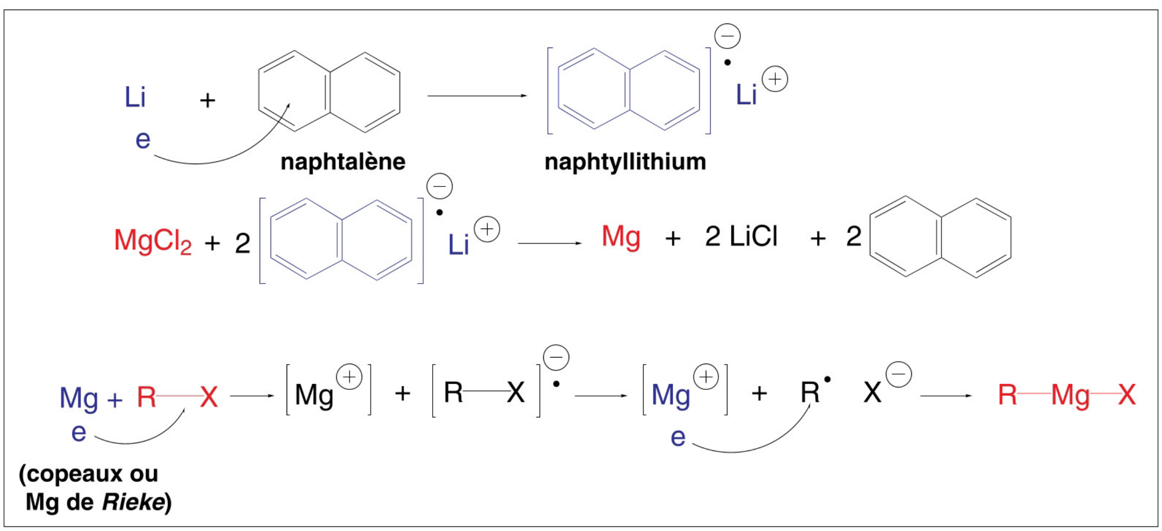


Schéma 13.74

Le magnésium, à la surface du copeau, fournit un électron à l'halogénure, RX, ce qui crée un radical-anion avec affaiblissement de la liaison R-X qui se rompt pour former un radical R• et un ion X^-. $[Mg^+]$ fournit un nouvel électron, il devient alors Mg^{2+} en s'intégrant dans la molécule d'organomagnésien R-Mg-X dont les liaisons sont covalentes.

Des mécanismes identiques permettent la formation d'organozinciques, R-Zn-X (après décapage de la poudre de zinc par le triméthylchlorosilane, $(CH_3)_3SiCl$) et de composés organolithiés à partir de lithium fraîchement filé dans un solvant inerte.

La lithiation réductrice des sulfures d'alkylphényles (**1**, schéma 13.75) a lieu en phase homogène. Dans ce cas, un sulfure R-S-R' est ajouté lentement en solution au

naphtyllithium produit *in situ* par addition de lithium au naphtalène, ce qui conduit à un dérivé lithié R-Li.

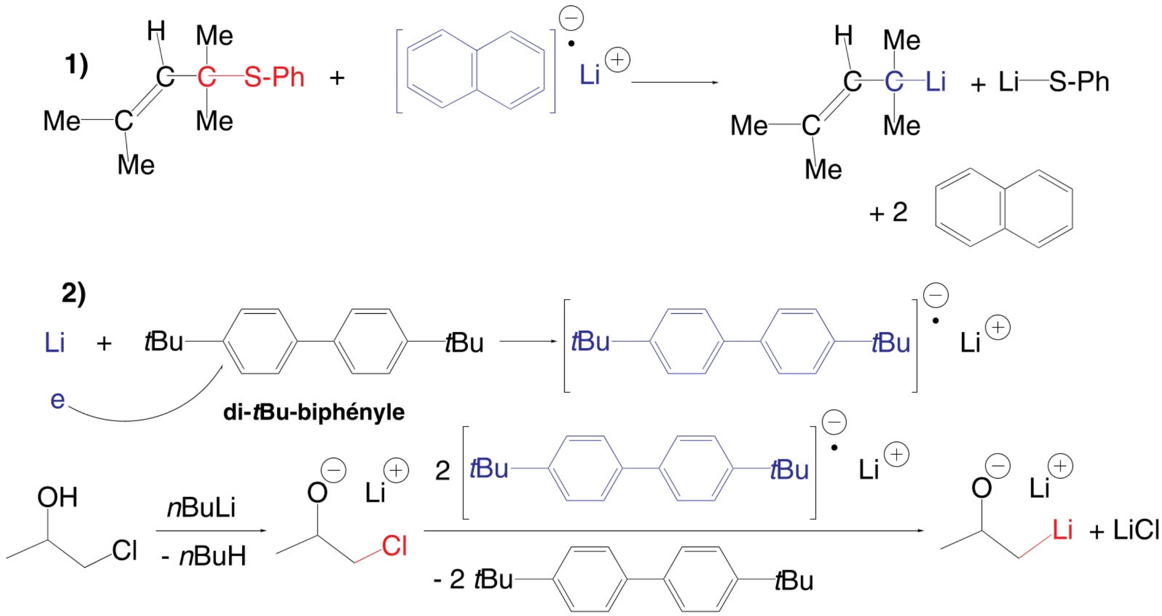


Schéma 13.75

Il existe aussi une lithiation réductrice des chlorures d'alkyles (**2**) qui s'effectue *via* le di-*t*-butylbiphényllithium formé à partir de poudre de lithium et de di-*t*-butylbiphényle.

Avec les tosylates, des résultats semblables aux réductions des halogénures sont observés avec $AlLiH_4$ et $NaBH_4$ (dans un solvant dipolaire aprotique). Il est intéressant de remarquer la différence de réactivité de $AlLiH_4$ d'une part, sur les halogénures (iodures et bromures) et, d'autre part, sur les tosylates d'alkyles : la réaction est très rapide dans le diéthyléther pour les tosylates et lente pour les halogénures, mais on observe l'inverse dans le diglyme, ce qui permet une chimiosélectivité de la réduction en fonction du solvant, si la molécule contient des halogènes et des groupes tosylates.

13.16 Dérivés nitrés

La réduction des dérivés nitrés R-NO_2 représente une méthode de synthèse importante des amines primaires R-NH_2, particulièrement en série aromatique.

On peut utiliser plusieurs méthodes : l'action d'un métal en milieu acide, celle d'un hydrure, l'hydrogénation catalytique, ou le transfert d'hydrogène d'un composé donneur.

Lorsqu'un dérivé nitré est réduit par un métal (Zn, Sn, Fe) en présence d'un acide, comme l'acide acétique avec Fe, le mécanisme admis (schéma 13.76) se fait *via* un composé nitrosé, RN=O, et une hydroxylamine, RNHOH. Il débute par l'apport d'un électron du métal à l'azote du groupe nitro (**A**), puis un proton est ensuite additionné. L'entité formée (**B**) additionne un nouvel électron du métal, et l'anion résultant (**C**) élimine un anion hydroxyle pour former le dérivé nitrosé. De nouveau, un électron est cédé par le métal, ce qui conduit à un radical-anion (**D**). L'addition d'un proton fournit un radical (**E**) qui est transformé en un anion amidure (**F**) par l'apport d'un nouvel électron. Sa protonation conduit à l'hydroxylamine.

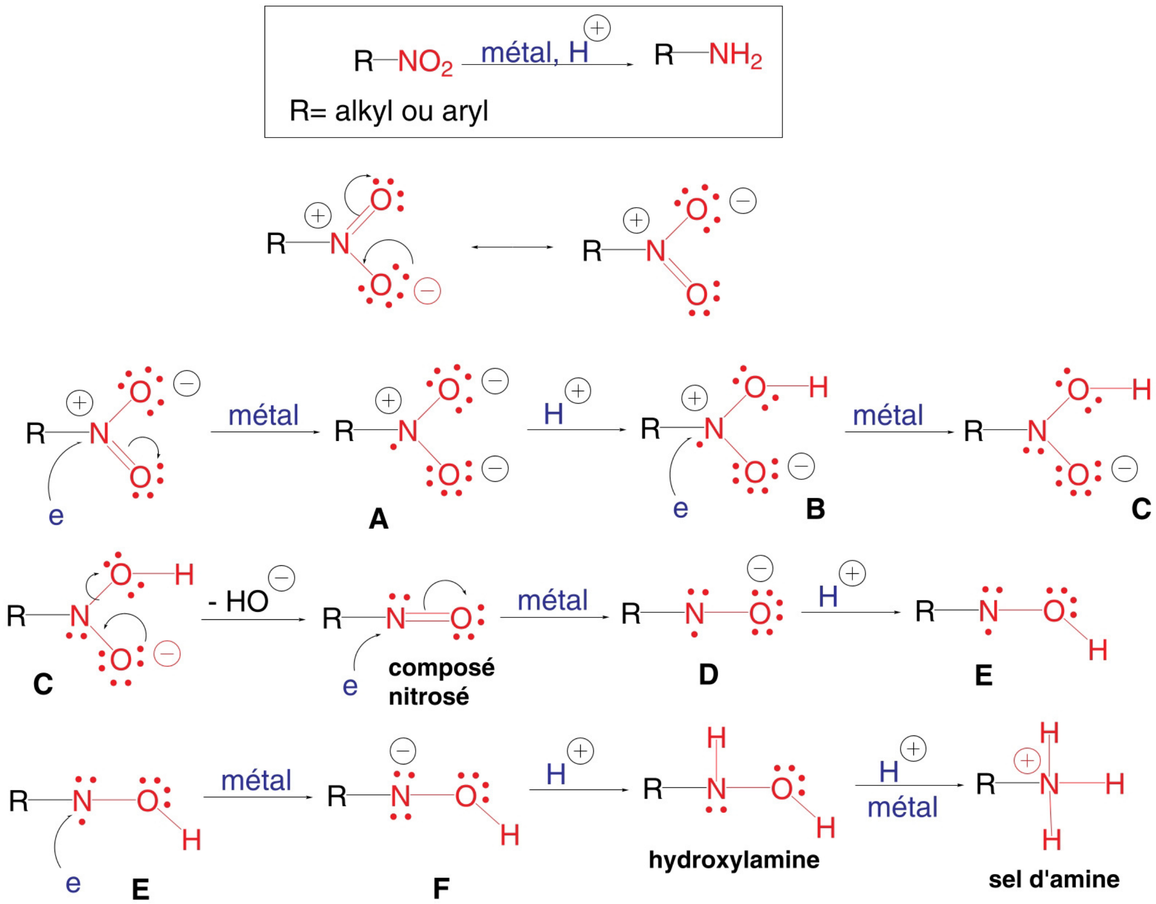


Schéma 13.76

Le passage de l'hydroxylamine à l'amine (ou plus exactement à un sel d'amine en raison de la présence d'acide) n'est pas connu, toutefois un mécanisme de même nature que celui du retrait du groupe hydroxyle des alcools benzyliques (schéma 13.19) est probable.

Le zinc en présence de chlorure d'ammonium dans l'eau réduit le nitrobenzène en phénylhydroxylamine. Par contre, le même métal dans la soude et le méthanol conduit à l'azobenzène, Ph-N=N-Ph, qui résulterait de la réaction du nitrosobenzène sur l'aniline (schéma 13.77).

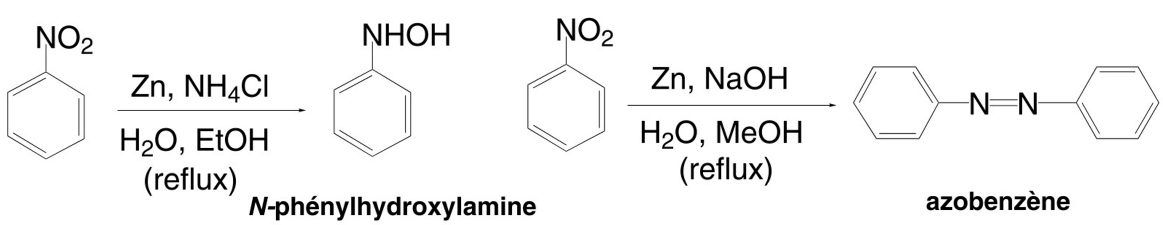


Schéma 13.77

Des dérivés azoxy parfois présents dans ces réactions de réduction pourraient aussi provenir de la réaction du composé nitrosé sur l'hydroxylamine (schéma 13.78).

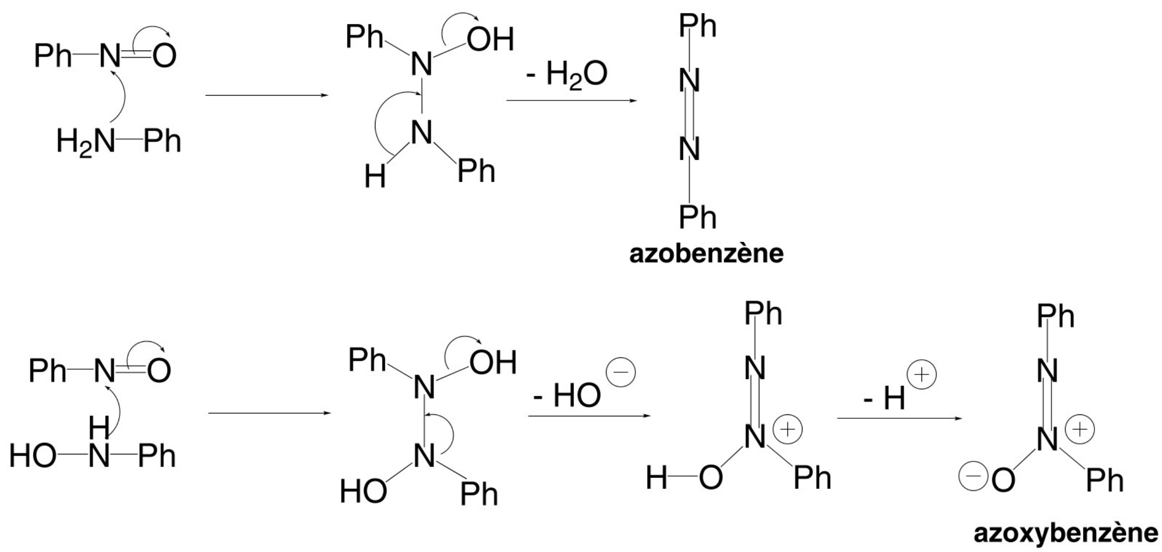


Schéma 13.78

La réaction des hydrures sur les composés nitrés peut conduire à différents composés.

Par exemple, $AlLiH_4$ réduit les dérivés nitrés aliphatiques en amines mais les composés azo sont le résultat de son action sur les dérivés nitrés aromatiques (schéma 13.79).

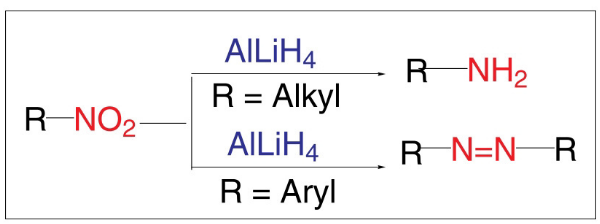


Schéma 13.79

Par contre, seul, $NaBH_4$, dans le DMSO, réduit les nitroalcanes qui portent des groupes électroattracteurs, en amines. Les nitroarènes ne sont réduits par ce réactif seulement en présence de chlorure d'étain hydraté, $SnCl_2$, 2 H_2O, ou des chlorures de nickel ou de cobalt : dans ce cas, les rendements sont très élevés si l'arène est substitué par des groupes électroattracteurs tels que CO, COOR, CN, ou >C=C<, groupes qui ne sont pas réduits dans ces conditions (schéma 13.80).

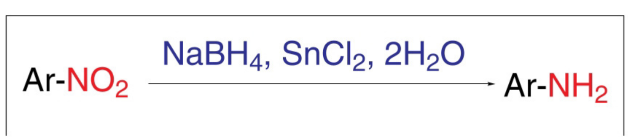


Schéma 13.80

De nombreux autres réactifs ont été utilisés pour cette réduction dont les sulfures et polysulfures (**réaction de *Zinine***, 1842) (schéma 13.81).

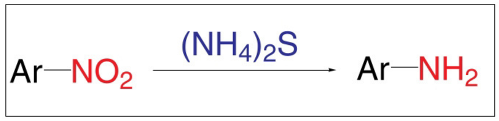


Schéma 13.81

L'hydrogénation catalytique des nitroalcanes et nitroarènes s'effectue le plus souvent en présence de nickel de *Raney* ou de palladium, sous pression, dans l'acide acétique (schéma 13.82).

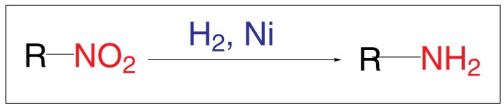


Schéma 13.82

Le transfert d'hydrogènes du cyclohexène à un composé nitré s'effectue en présence de Pd/C à 10 % (schéma 13.83). Si un halogène est présent, il est éliminé.

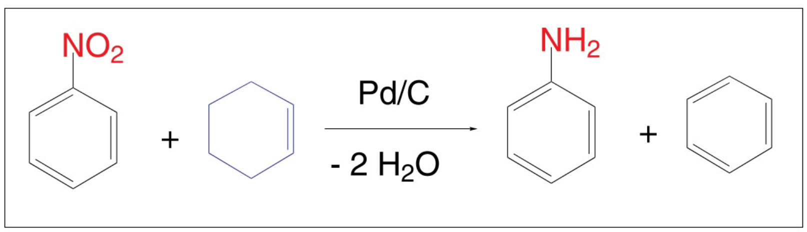


Schéma 13.83

Les composés nitrés aliphatiques ou aromatiques primaires sont réduits en nitriles par le trichlorure de phosphore dans la pyridine (schéma 13.84).

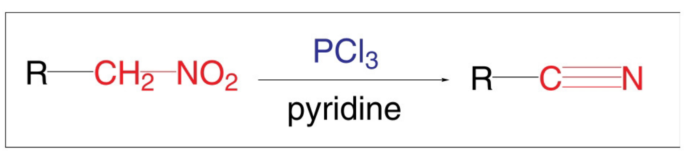


Schéma 13.84

13.17 Nitriles et imines

Les nitriles, RC≡N, sont facilement réduits en amines primaires, RCH_2NH_2, par $AlLiH_4$, ou le DIBAL. La même réaction peut être effectuée par $NaBH_4$ dans l'éthanol en présence de nickel de *Raney* ou de chlorure de cobalt. Si la quantité d'hydrure $AlLiH_4$, DIBAL ou $NaBH_4$ mise en réaction correspond à un équivalent d'hydrogène, c'est alors l'imine qui est uniquement formée. Son hydrolyse conduit à un aldéhyde (schéma 13.85).

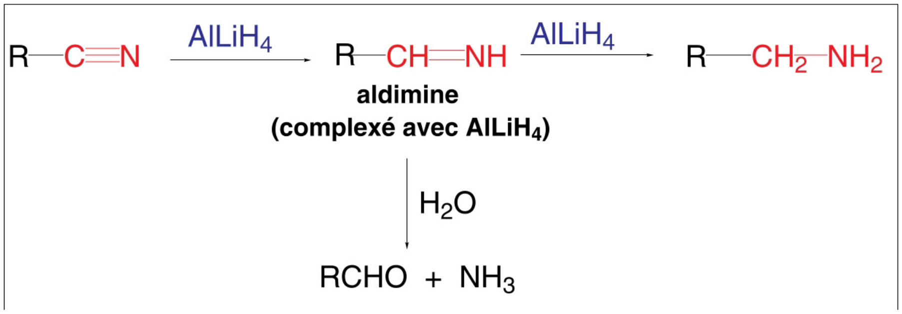


Schéma 13.85

L'hydrogénation catalytique, en présence de nickel de *Raney*, est accompagnée d'une réaction secondaire : l'amine primaire formée réagit avec l'aldimine (intermédiaire dans l'hydrogénation) pour former une amine secondaire. Pour éviter ce problème, la réaction est effectuée en présence d'anhydride acétique ce qui transforme l'amine dès sa formation en acétamide non réactif avec l'acétaldimine (schéma 13.86). L'addition au milieu d'acétate de sodium augmente la vitesse de l'hydrogénation, plus particulièrement pour les nitriles aliphatiques.

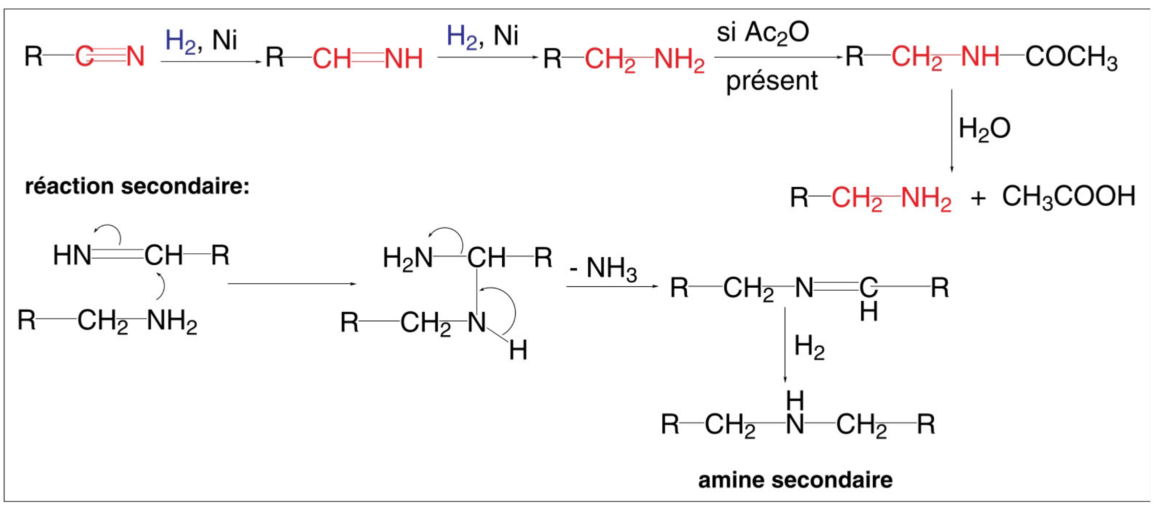


Schéma 13.86

L'hydrogénation des nitriles à 25 °C, sous pression, dans l'acide acétique dilué, ou dans un mélange acide acétique-pyridine, en présence de nickel de *Raney* et d'hypophosphite de sodium (NaH_2PO_2, qui devient par oxydation un phosphate), les convertit en aldéhydes (schéma 13.87).

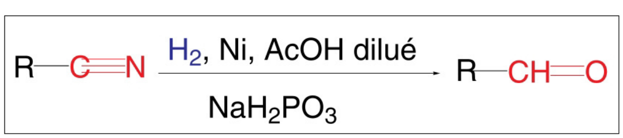


Schéma 13.87

Cette réduction en aldéhyde peut résulter de **la réaction de *Stephen***, (1925) qui consiste à traiter d'abord les nitriles aromatiques (y compris hétérocycliques) ou

aliphatiques d'au moins six carbones, par le chlorure d'hydrogène ce qui les transforme en des chlorhydrates d'iminochlorures, RC(Cl)=NH_2^+, Cl^-, qui résultent d'une addition de HCl sur le groupe nitrile -C≡N, puis de la formation du sel de l'imine précédemment produite. Le composé ainsi formé est ensuite réduit par le chlorure d'étain en imine qui est immédiatement complexée par $SnCl_4$, composé solide jaune, qui précipite. L'hydrolyse de ce composé libère l'aldéhyde (schéma 13.88). Ces complexes peuvent aussi permettre la préparation directe d'acétals par réaction avec un alcool.

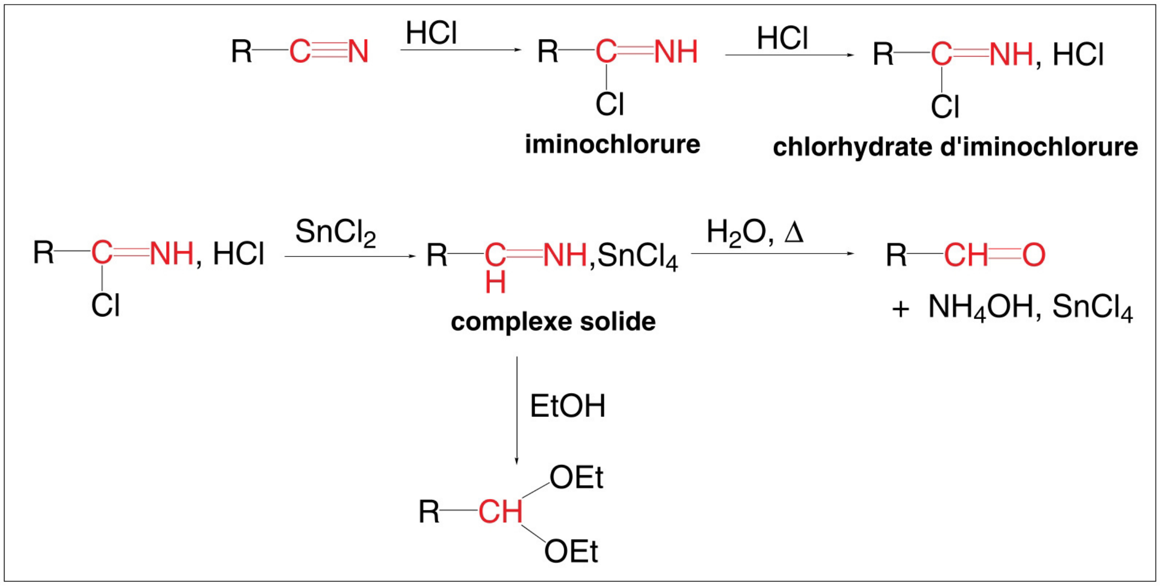


Schéma 13.88

Des iminochlorures peuvent aussi être préparés par action du pentachlorure de phosphore sur des amides ArCONHAr (schéma 13.89), le reste de la réaction est identique à celle de *Stephen* (réaction de *Sonn-Müller,*1919). Ce n'est pas applicable à des imines aliphatiques, trop instables.

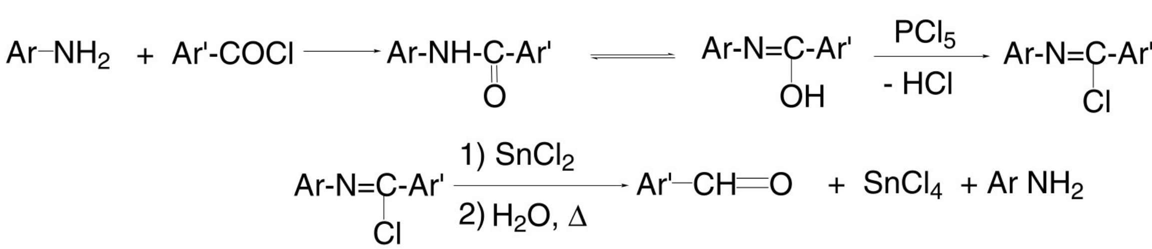


Schéma 13.89

Le groupe imino >C=N- présent dans les imines >C=N-CH_2R et les hydrazones >C=N-NHR formés à partir de cétones ou d'aldéhydes par réactions, respectivement, avec des amines primaires ou des hydrazines monosubstituées, peut être réduit, y compris sous forme de sel, en groupe >CH-NH- par $AlLiH_4$, $NaBH_4$, Na-alcool ou par hydrogénation catalytique.

Le zinc et l'acide acétique, BH_3, ou l'hydrogénation catalytique réduisent les oximes >C=N-OH en amines >CH-NH_2.

13.18 Azides, oxydes d'amines et composés azoxy

Les azides R-N_3 sont formés le plus souvent par une substitution nucléophile (S_N2) d'un halogénure par un azidure (ou azoture) alcalin, par exemple, NaN_3 (sel de l'acide azothydrique HN_3, composé très toxique). Les azides sont réduits très facilement en amines primaires par hydrogénation catalytique (schéma 13.90) en présence de Pd/C (faible pression, 25 °C) et par un nombre important de réactifs, parmi lesquels figurent $NaBH_4$, $LiAlH_4$, Ca ou Mg dans le méthanol, ou PPh_3 (réaction de *Staudinge*r).

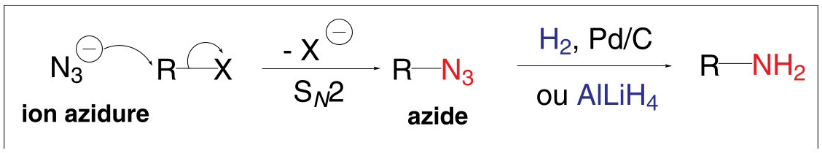


Schéma 13.90

Les oxydes d'amines et les composés azoxy sont réduits en amines et composés azo par la triphénylphosphine (schéma 13.91).

L'oxyde de pyiridine est réduit en pyridine par le trichlorure de phosphore et, dans le cas du dérivé *p*-nitré par hydrogénation en présence de nickel de *Raney*.

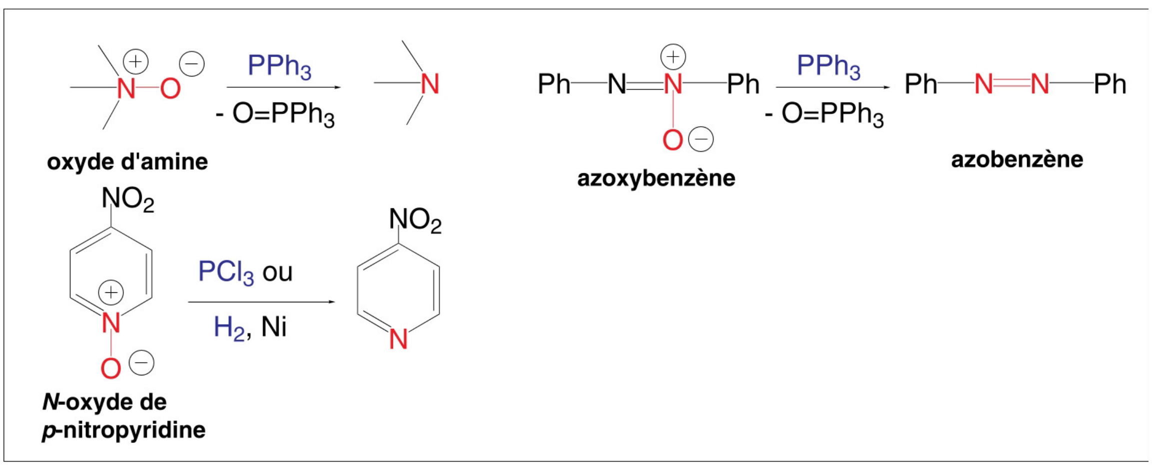


Schéma 13.91

13.19 Thioéthers, disulfures, sulfoxydes, sulfones, acides sulfoniques, chlorures de sulfonyle

La préparation des thioéthers résulte de l'action d'un halogénure sur un thiol en milieu alcalin ou dans l'ammoniac. Les thioéthers sont très souvent utilisés comme protection des groupes thiols. La plupart des halogénures utilisés dans ce cas sont de structure benzylique. La déprotection du thiol, qui correspond à une réduction du thioéther, s'effectue dans les cas les plus simples, par action du sodium dans l'ammoniac ou dans les alcools comme l'alcool butylique, mais nécessite parfois l'action de l'acide trifluoroacétique, si le groupe phényle est substitué en position *para* par un groupe électrodonneur comme le groupe méthoxy (schéma 13.92).

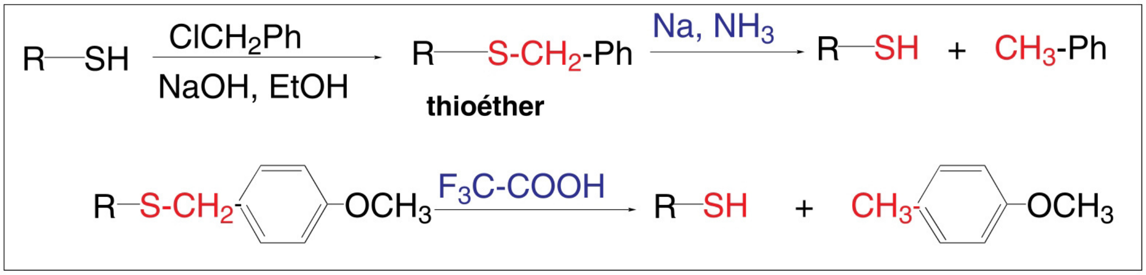


Schéma 13.92

La réduction des disulfures R-S-S-R est particulièrement facile, comme l'oxydation des thiols R-SH en disulfures (§ 12.13). Cette réaction peut avoir lieu par simple chauffage du disulfure dans la soude mais aussi par action du zinc dans un acide dilué (schéma 13.93). L'hydrate d'hydrazine ou les hydrazines monosubstituées permettent aussi cette réaction au même titre que $AlLiH_4$.

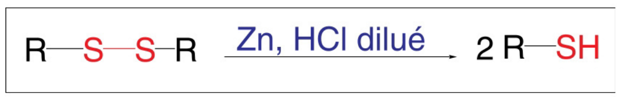


Schéma 13.93

Le soufre réduit aussi bien les sulfoxydes, R-SO-R', que les sulfones, R-S(O_2)-R', en thioéthers, R-S-R', en produisant de l'anhydride sulfureux, SO_2, mais la réaction est difficile sur le plan expérimental car le soufre résiduel est difficile à séparer des produits finaux (schéma 13.94).

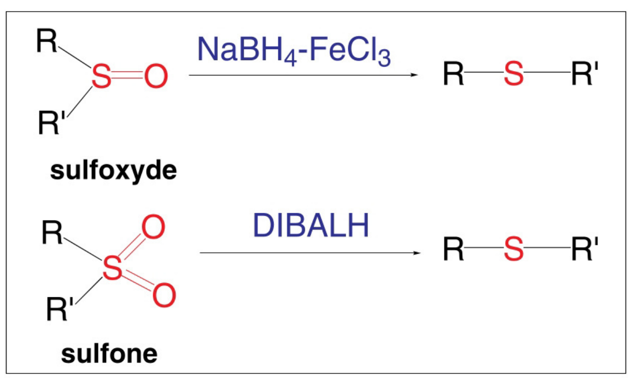


Schéma 13.94

Les sulfoxydes sont facilement réduits en thioéthers correspondants par de nombreux réactifs parmi lesquels on peut citer, l'acide iodhydrique, $NaBH_4$-$FeCl_3$, la triphénylphosphine, Ph_3P. La réduction peut aussi être effectuée par hydrogénation catalytique en présence de Pd/C.

Les sulfones, très résistantes à la réduction ne sont réduites en thioéthers que par l'action du DIBAL (hydrure de di*iso*butylaluminium), et pour quelques rares cas, par $AlLiH_4$.

Les acides sulfoniques sont réduits en thiols par le mélange d'iode et de triphénylphosphine (schéma 13.95).

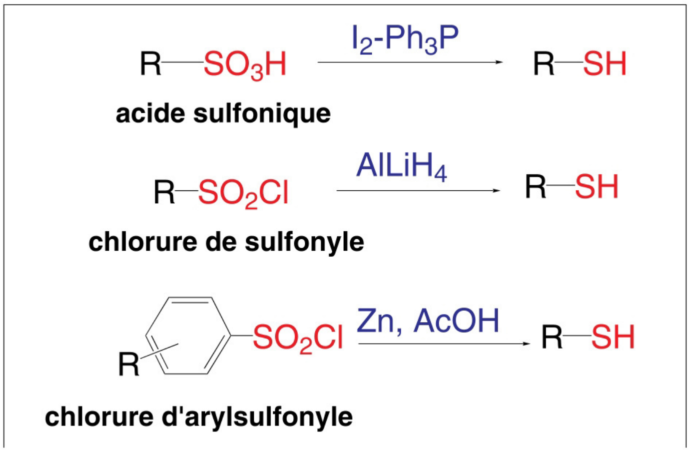


Schéma 13.95

Les chlorures de sulfonyles, sous l'action de $AlLiH_4$ forment des thiols. La réduction des chlorures de benzènesulfonyles est réalisée par le zinc dans l'acide acétique.

Chapitre 14

Les réarrangements (ou transpositions)

Sommaire

14.1 Généralités

Un réarrangement (transposition ou déplacement) est une réaction par laquelle un atome ou un groupe **Z** se déplace d'un atome **A** vers un autre atome **B** d'une même molécule (**Z-A-B** devient **A-B-Z**) ce qui correspond *a priori* et dans la plupart des cas à un mécanisme intramoléculaire. Toutefois, certains réarrangements impliquent un mécanisme intermoléculaire (schéma 14.1).

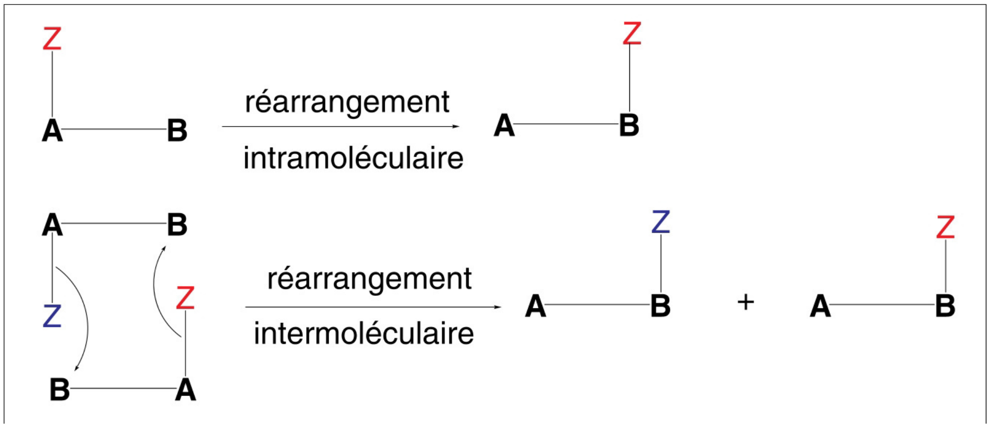


Schéma 14.1

Le réarrangement intermoléculaire suppose que deux groupes ou atomes **Z** migrent simultanément d'un atome **A** d'une molécule **Z-A-B** vers l'atome **B** d'une seconde molécule en formant deux molécules **A-B-Z** en interchangeant les groupes **Z**.

Dans les exemples généraux présentés dans le schéma 14.1, la migration a lieu sur deux atomes adjacents, il s'agit d'un réarrangement [1,2]. On dit qu'il est **sigmatropique** dans la mesure où ce sont des liaisons sigma « σ » qui sont affectées par ce processus. Il existe des réarrangements [1,3], [1,4], [1,5], [1,7],. . ., mais ils sont moins fréquents.

On distingue trois mécanismes principaux :

- **réarrangements nucléophiles ou anionotropiques, très fréquents.** Le groupe qui migre est nucléophile, tel que R^-, H^-, car il entraîne dans sa migration le doublet de liaison,
- **réarrangements électrophiles ou cationotropiques, très rares**. Le groupe qui migre est électrophile, tel que R^+, H^+, car il n'entraîne pas son doublet de liaison,
- **réarrangements radicalaires, rares**. Le groupe qui migre est un radical $R^{\bullet}$ ou $H^{\bullet}$, car il n'entraîne qu'un seul électron de liaison.

Il faut y ajouter quelques réarrangements particuliers qui n'appartiennent à aucune de ces grandes classes, comme **les réarrangements électrocycliques** qui ont un **mécanisme péricyclique, *via* un état de transition cyclique** (§ 14.7).

La cause des réarrangements [1,2] nucléophiles est **la stabilisation** d'une entité réactive qui possède un sextet d'électrons, un carbocation ou un nitrène, voire un carbène. Ces entités très réactives qui ont été présentées au chapitre 6 réagissent normalement avec des molécules présentes dans le milieu, mais si cela n'est pas possible ou difficile pour des raisons thermodynamiques ou autres, le réarrangement intramoléculaire permet cette stabilisation. Les deux possibilités sont d'ailleurs compatibles.

On peut en déduire que le réarrangement d'un carbocation ne se produit que si **le nouveau carbocation <u>est plus stable</u> que le carbocation original** (par l'acquisition d'effet(s) donneur(s) inductif(s) $+I$ de nouveaux substituants, par l'établissement d'une mésomérie, ou par la diminution d'une tension de cycle).

Si le nouveau carbocation présente une faible différence d'enthalpie libre avec l'original, une réversibilité existe, mais le réarrangement peut être favorisé par une réaction irréversible qui consomme le nouveau carbocation stabilisé, mais encore très réactif.

Dans le cas d'un réarrangement nucléophile, le mécanisme de ***Whitmore*** (1939) permet de comprendre les résultats stéréochimiques observés. Si l'on considère la réaction générale suivante (schéma 14.2) où **Z** peut être un oxygène, un halogène ou un carbone, cas le plus général, le retrait de **Y**$^-$ de la molécule forme un carbocation.

Si le réarrangement est intramoléculaire, un ion carbonium ponté est un intermédiaire dont la formation est l'étape déterminante pour la vitesse de la réaction. Elle est assistée par les groupes environnants **A** et **B** (**assistance dite anchimérique**).

En réagissant avec un réactif nucléophile du milieu, le carbocation réarrangé fournit le produit de la réaction. Dans ce cas, **Z** est lié à **B** de la même façon qu'il l'était à **A**. **Z** n'est jamais libre et il conserve donc sa chiralité d'origine, s'il est chiral : le réarrangement se fait avec **rétention de configuration**.

Par contre, **dans les réactions intermoléculaires**, **Z** devient un carbanion qui, en se liant à un carbocation **A**$^+$**-B** d'une seconde molécule, perd sa chiralité d'origine avec **racémisation**.

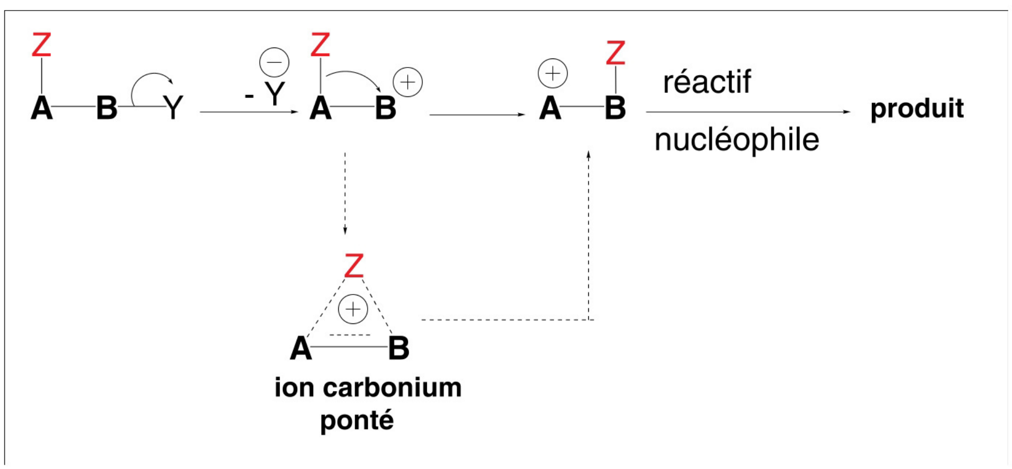


Schéma 14.2

De nombreux réarrangements [1,2] ont été décrits <u>au chapitre</u> 6. Ce qui suit est donc un complément. Les réarrangements sont classés selon la nature des atomes ou groupes d'atomes A, B et Z.

14-2 Réarrangements de carbone à carbone

14.2.1 – Avec migration d'hydrogène, de groupes alkyles ou aryles

14.2.1a – Réarrangement de *Wagner-Meerwein* (décrit au § 6.11.4a, exemple 5)

14.2.1b – Réarrangement de *Demjanov* (décrit au § 6.11.4a, exemple 6)

14.2.1c – Réarrangement pinacolique et *rétro*-pinacolique (décrit au § 6.11.4a, exemple 7)

14.2.1d – Réarrangement du benzile en acide benzilique

Le benzile (ou 1,2-diphényléthanedione) est une α-dicétone aromatique, Ph-CO-CO-Ph, qui, en présence de soude ou de potasse, est transformée irréversiblement en sel de l'acide benzilique, $Ph_2C(OH)COOH$, et en présence d'ions alcoolates (MeO^- ou *t*-BuO^-), en esters correspondants de cet acide. Les ions alcoolates comme EtO^- et *i*-PrO^- ne peuvent pas être utilisés car ils réduisent le benzile en benzoïne, Ph-CH(OH)-CO-Ph.

Dans le cas le plus simple du benzile, la soude attaque l'un des deux carbones cétoniques (schéma 14.3), ce qui déclenche la migration du groupe phényle qui lui était lié vers l'autre carbone cétonique, conduisant finalement à un ion alcoolate qui, par échange de charge intra ou intermoléculaire, fournit le sel de l'acide benzilique. Dans le cas où la base est un ion méthylate, cette dernière partie du mécanisme est remplacée par l'addition d'un proton, ce qui forme l'ester méthylique de l'acide benzilique.

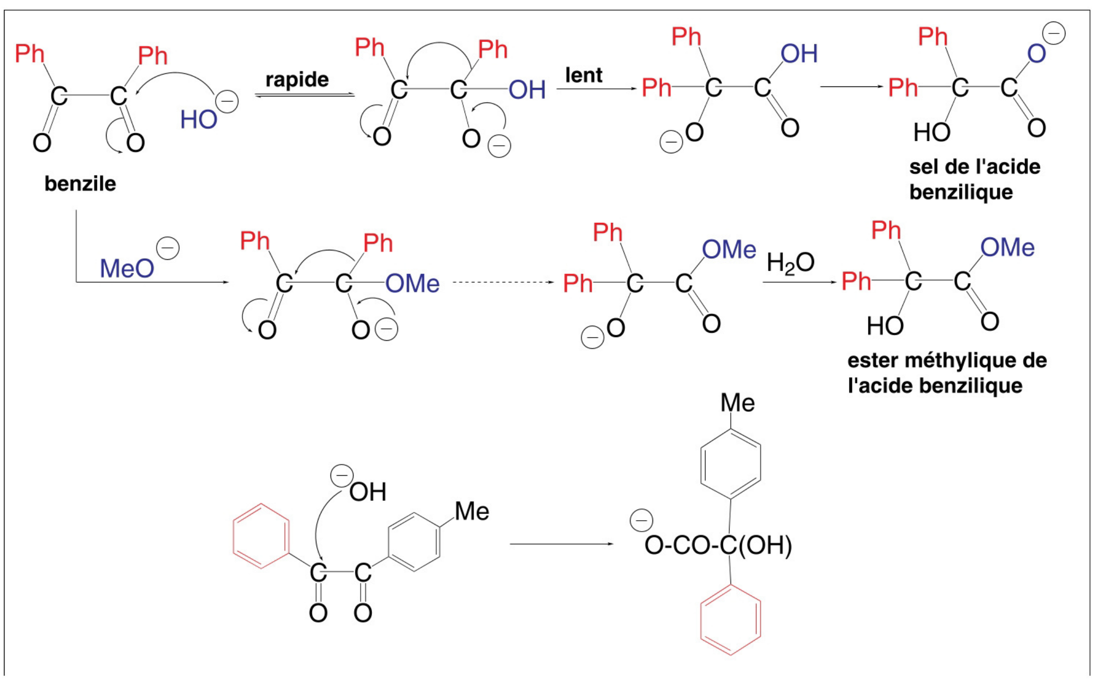


Schéma 14.3

Dans le cas où les deux groupes aryles avec un groupe phényle et l'autre substitué par un groupe électrodonneur $+E$, par exemple méthoxy, c'est le groupe phényle qui migre majoritairement. Lorsque le groupe méthyle substitue l'un des deux groupes phényles, son effet électrodonneur $+I$ augmente la densité électronique du carbone du carbonyle le plus proche (comme pour le groupe méthoxy) et l'attaque de la base s'effectue totalement sur l'autre groupe carbonyle.

La réaction est applicable aux α-dicétones aliphatiques et aux α-céto aldéhydes.

14.2.1e – Réarrangement de *Favorskii*

Le **réarrangement de *Favorskii*, ou *Favorski*** (1895) a lieu lorsqu'une α-halogéno cétone, possèdant un $C_\alpha H$ du côté non halogéné du groupe carbonyle, est soumise à l'action d'une base : elle est alors transformée en dérivés d'acides carboxyliques. Les bases utilisables sont les hydroxydes alcalins, les alcoolates et les amines.

Le mécanisme reste incertain (schéma 14.4). Toutefois, il est vraisemblable qu'une cyclopropanone est un intermédiaire. L'attaque de la base se porte sur un hydrogène du $C_\alpha H$ du côté opposé au carbone halogéné ce qui forme un carbanion qui, par une réaction de substitution nucléophile intramoléculaire S_N2 de l'halogène, fournit une cyclopropanone, cycle très tendu qui, en présence de la base est ouvert pour conduire à un nouveau carbanion. Un proton du milieu s'additionne pour former le produit final.

Si la cyclopropanone est symétrique, son ouverture peut avoir lieu de chaque côté du groupe carbonyle. Par contre, si elle ne l'est pas, l'ouverture du cycle se fait de telle sorte que le carbanion résultant soit le plus stable des deux envisageables, donc en fonction de la nature des substituants.

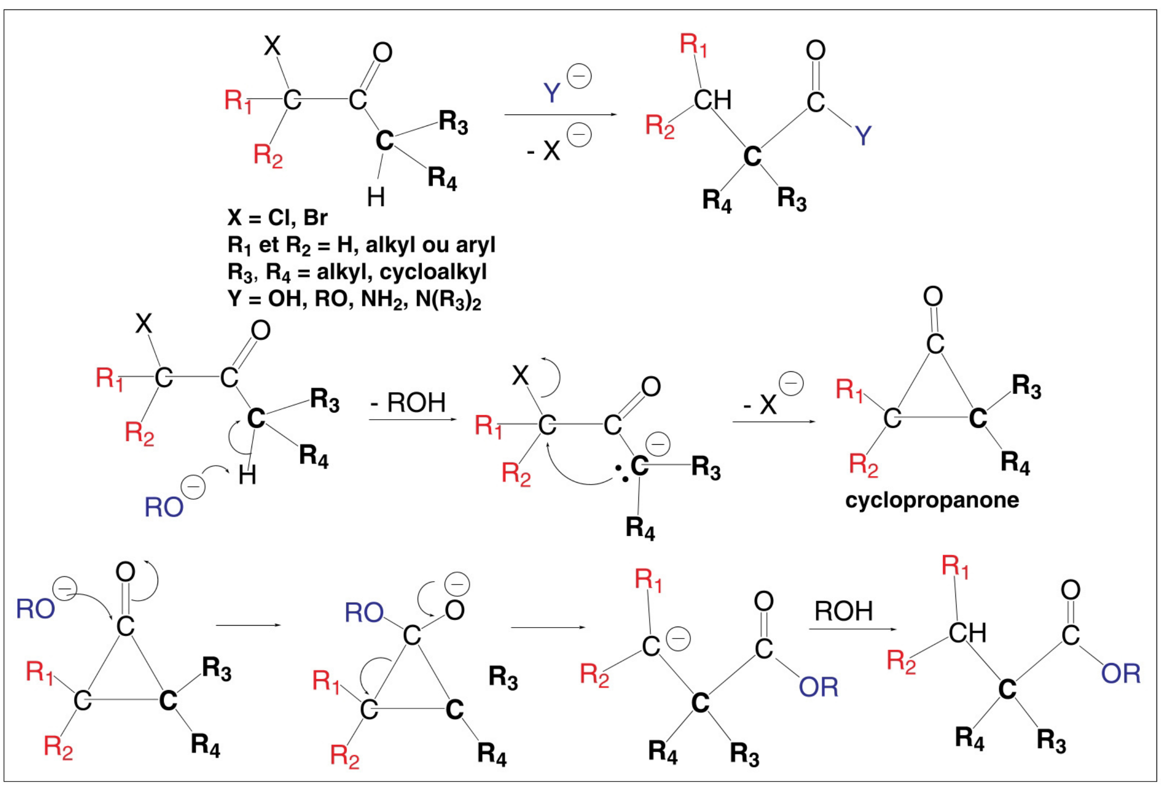


Schéma 14.4

Dans l'exemple **A** du schéma 14.5, la 1-bromo-1-phénylpropanone, traitée par le méthanolate, conduit à la 2-phénylcyclopropanone qui s'ouvre en formant le carbanion le plus stable, en α du groupe phényle, qui résonne avec le cycle aromatique, ce qui conduit au 3-phénylpropanoate de méthyle.

Dans le cas de la 3-bromo-3-méthylbutanone, exemple **B**, il se forme deux composés (**1**) et (**2**). Le composé (**1**) provient d'un réarrangement de *Favorskii* avec la 2,2-diméthylcyclopropanone comme intermédiaire avant la formation du carbanion le moins substitué, le plus stable. Le composé (**2**) provient d'une substitution nucléophile directe du brome du composé de départ par le méthanolate.

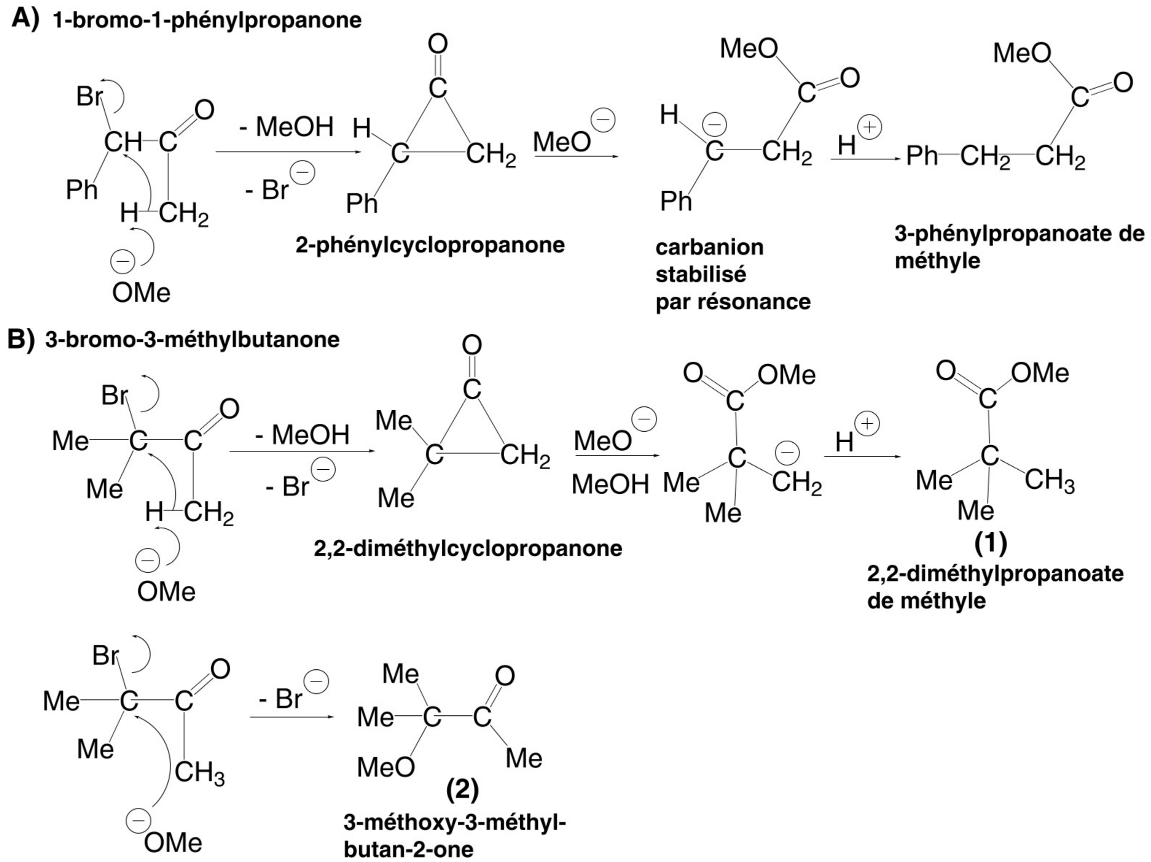


Schéma 14.5

Le réarrangement appliqué à des α-halogéno cétones cycliques s'accompagne d'une contraction du cycle (schéma 14.6).

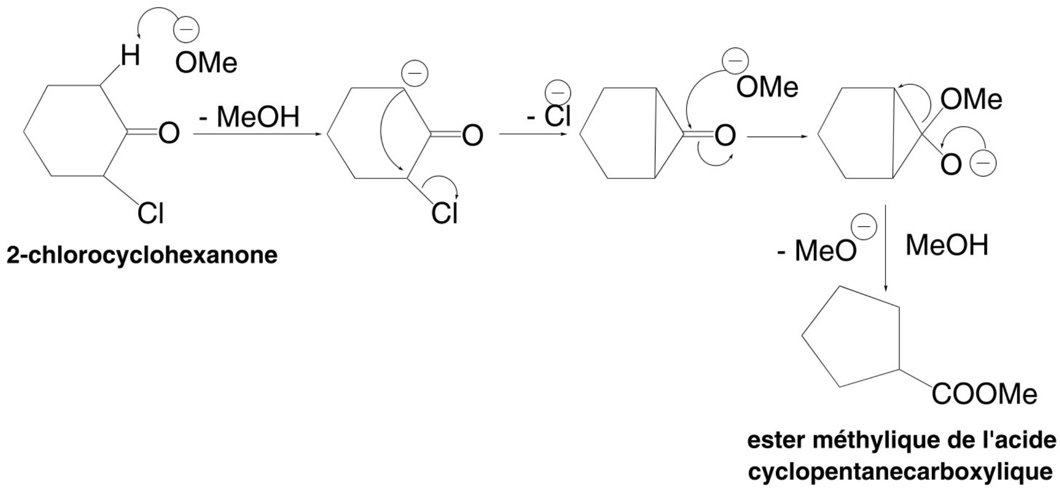


Schéma 14.6

Les réarrangements des α,α'- et α,β-dibromocétones conduisent respectivement à des dérivés des acides α,β- et β,γ- insaturés (schéma 14.7).

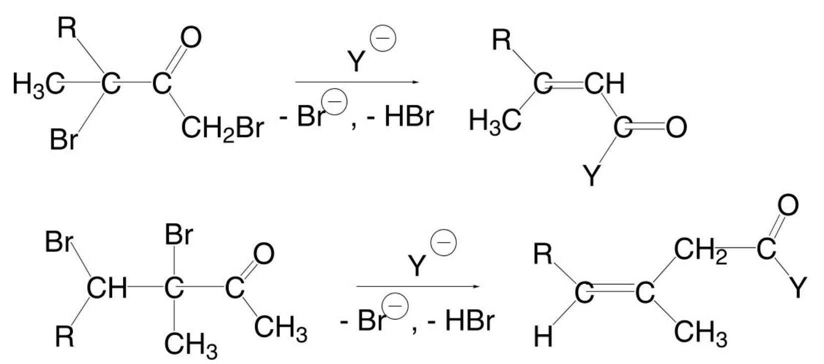


Schéma 14.7

Certaines α-halogéno cétones qui ne possèdent pas de $C_\alpha H$ peuvent aussi se réarranger pour donner des acides ou des dérivés d'acides (**réarrangement quasi-*Favorskii***). Dans ce cas, le mécanisme ne peut pas accepter une cyclopropanone comme intermédiaire. La base s'additionne sur le groupe carbonyle ce qui entraîne la migration du substituant non halogéné et la substitution de l'halogène selon un mécanisme S_N2 intramoléculaire. Il y a donc inversion de configuration relative du carbone qui était substitué par l'halogène (schéma 14.8).

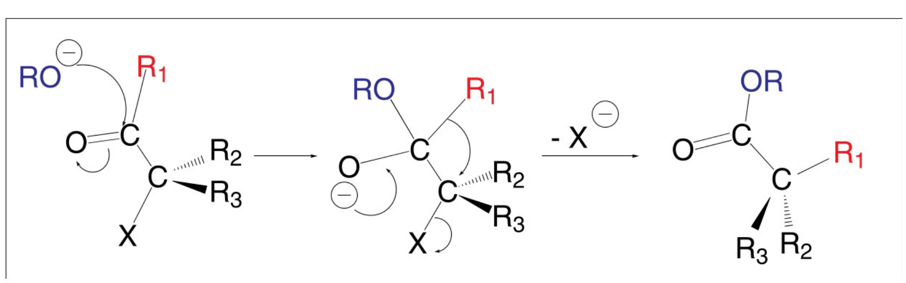


Schéma 14.8

14.2.1f – Le réarrangement de *Wolff* (homologation d'acides et de leurs dérivés)

Note : une réaction dite d'homologation consiste à former un composé homologue du composé de départ, c'est-à-dire, un composé ayant le même ou les mêmes groupes fonctionnels que le composé de départ mais différent par le nombre de carbones formant sa chaîne carbonée (ex : $CH_3CO\text{-}CH_2\text{-}COOEt$ et $CH_3CO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}COOEt$, CH_3COOH et CH_3CH_2COOH) ou un substituant (toluène, Ph-CH_3,et éthylbenzène, Ph-CH_2-CH_3).

Les diazocétones, $RCOCHN_2$, résultent de l'action du diazométhane sur les chlorures d'acides ou les acides eux-mêmes. Ces composés chauffés en présence de benzoate d'argent ou d'oxyde d'argent (et aussi de Cu, Ag, Pt, Ni *Raney*, d'amines tertiaires) forment des acylcarbènes qui se réarrangent immédiatement en cétènes très réactifs avec le milieu, pour conduire à des acides en milieu aqueux, à des esters en présence d'alcools, et à des amides par réactions avec des amines primaires ou secondaires. C'est le **réarrangement de *Wolff*** (1912).

Lorsque les cétènes sont très stables comme les diarylcétènes, il peuvent être isolés.

Dans cette réaction, le groupe R du chlorure d'acide garde sa chiralité dans le composé final.

Le processus qui consiste à préparer la diazocétone, puis à la chauffer en présence d'eau et d'un catalyseur pour former un acide ayant un carbone de plus (**réaction d'homologation**) que celui à l'origine du chlorure d'acide s'appelle **la synthèse d'*Arndt-Eistert*** (1927).

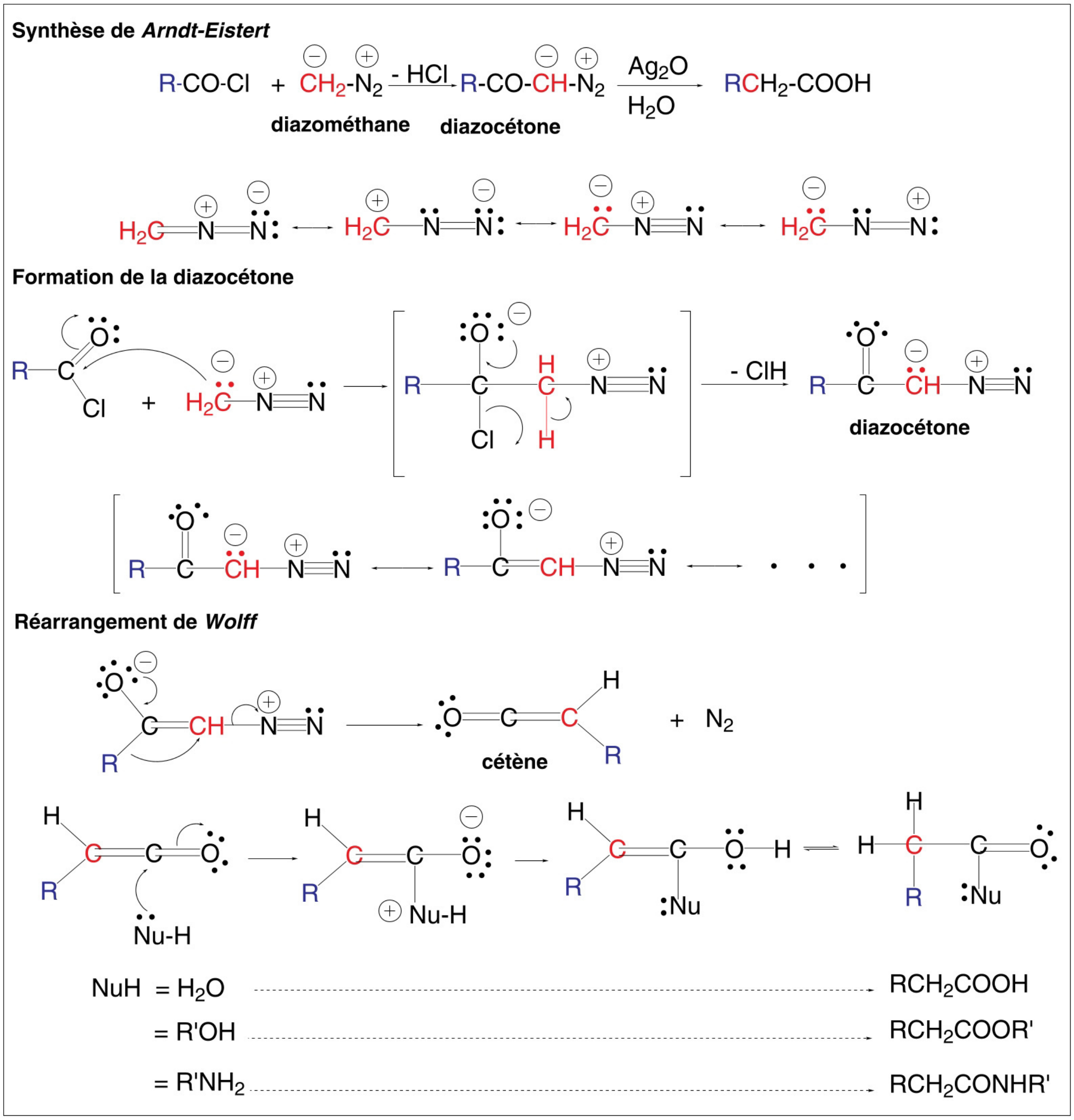


Schéma 14.9

Une modification de cette réaction due à *Horner* consiste à décomposer les diazocétones dans le dioxane à 0 °C, sous irradiation UV. Le mécanisme est de même nature que celui déjà indiqué.

Dans la mesure où il existe deux conformations des diazocétones appelées *s-E* et *s-Z*, il a été démontré que la conformation réactive est *s-Z* (figure 14.1).

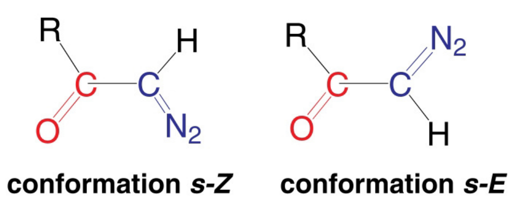


Figure 14.1

14.2.1g – Réarrangement conduisant à une homologation des aldéhydes et des cétones

Les cétones et aldéhydes additionnent le diazométhane (schéma 14.10) pour former un aldéhyde ou une cétone possédant un groupe méthylène supplémentaire. Il se forme d'abord, une bétaïne **1**, isolable, qui élimine une molécule d'azote pour conduire à une nouvelle bétaïne **2**. Elle subit le réarrangement d'un groupe R du composé carbonylé de départ ce qui fournit la cétone ou aldéhyde homologue de celle ou celui d'origine.

Les aldéhydes fournissent des méthylcétones et un produit secondaire, un époxyde, résultant de la formation d'une liaison entre les éléments chargés de la bétaïne **2**.

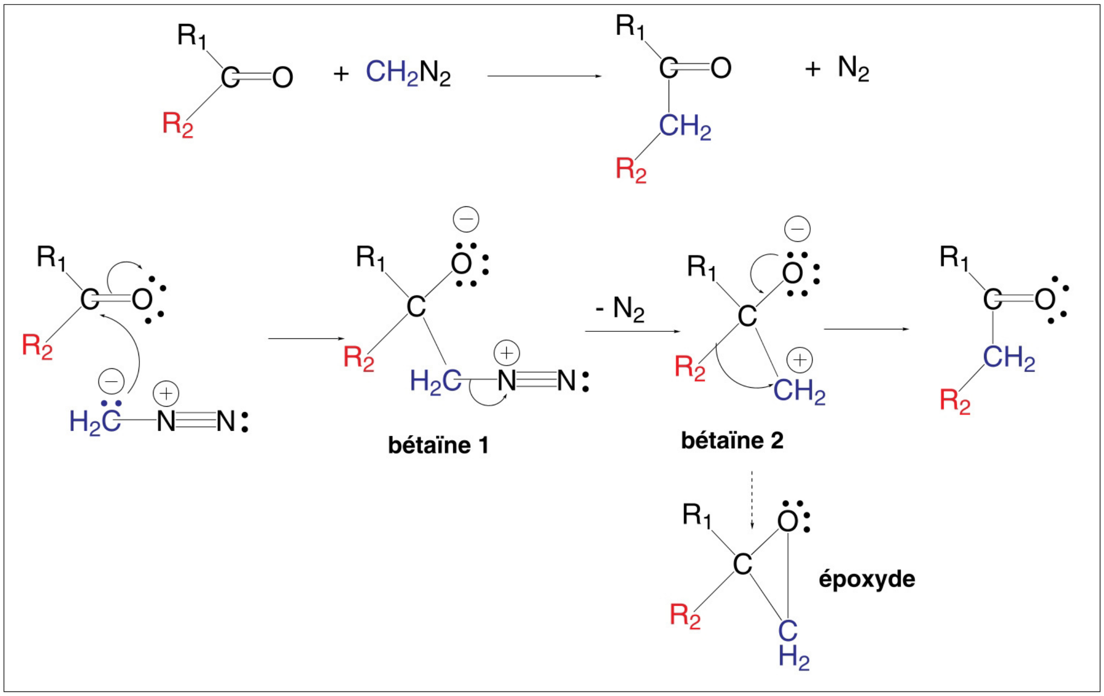


Schéma 14.10

Avec les cétones, les rendements en cétones homologuées sont faibles et les époxydes sont en quantités importantes. Lorsque la cétone est dissymétrique, et que la réaction est effectuée en présence de trifluorure de bore, c'est le groupe dont le carbone est le moins substitué qui migre (schéma 14.11).

Les cétones cycliques donnent lieu à des agrandissements de cycles d'un méthylène avec de bons rendements.

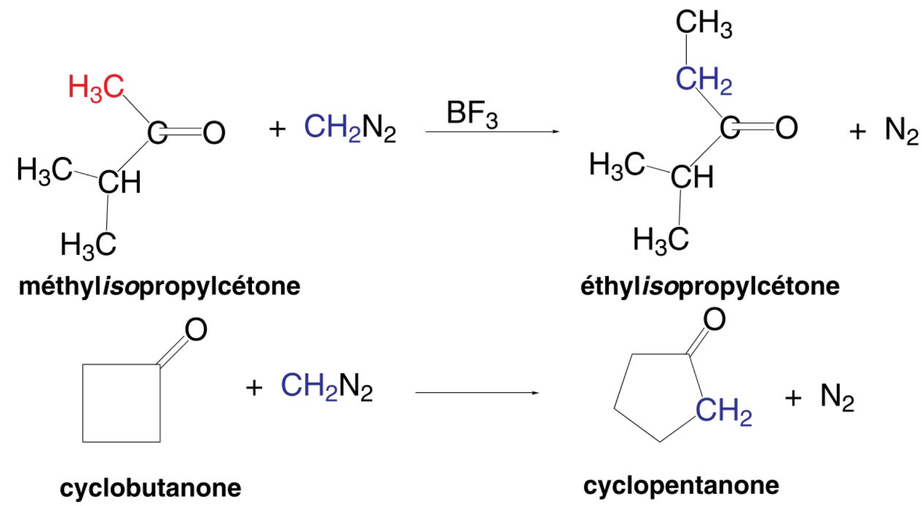


Schéma 14.11

14.2.2 – Réarrangement de *Neber*

Le **réarrangement de *Neber*** (1926) permet de passer des *O*-sulfonates ou tosylates de cétoximes aux α-amino cétones sous l'action d'une base, alcoolate ou pyridine. La réaction a lieu dans l'alcool dont dérive l'alcoolate, ou dans la pyridine, à 0 °C et sous atmosphère d'azote. Si la réaction est effectuée une seconde fois, des 1,3-diamino cétones sont obtenues.

La réaction débute par l'extraction d'un proton du groupe $C_\alpha H_2$ par la base ce qui produit un carbanion. Une substitution nucléophile intramoléculaire s'ensuit avec élimination de l'anion tosylate et création d'un cycle 1-azirine (c'est une méthode de synthèse de cet hétérocycle). Il est facilement hydrolysé en raison de la forte tension de cycle, en α-amino cétone (schéma 14.12). Le *syn* et l'*anti* cétoximes (*E* et *Z*) conduisent au même composé.

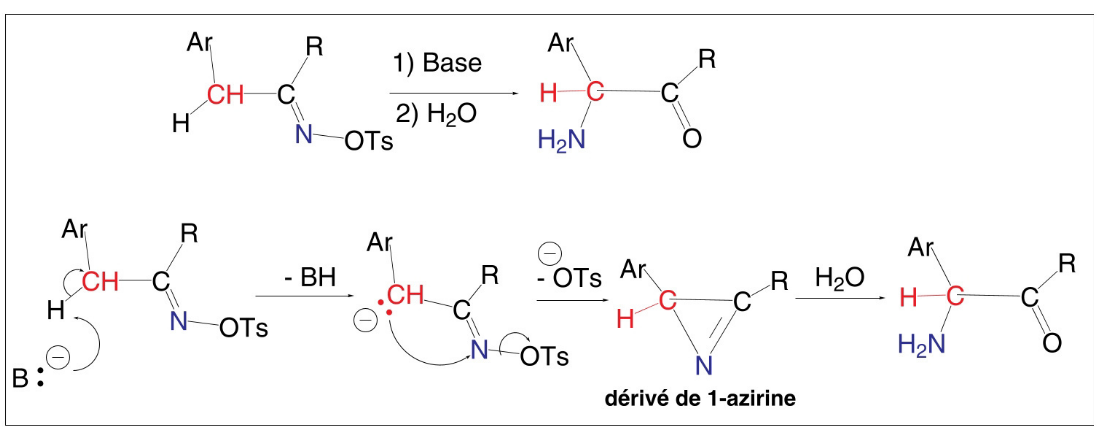


Schéma 14.12

Les α-amino cétones cycliques sont obtenues d'une façon analogue (schéma 14.13).

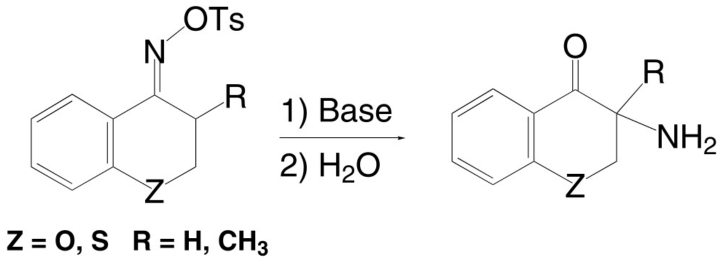


Schéma 14.13

14.3 Réarrangements de carbone à azote

Il s'agit de réarrangements nucléophiles déjà présentés pour certains d'entre eux et dans lesquels un groupe carboné migre vers un atome d'azote ayant un sextet d'électrons, ce qui entraîne le départ d'un groupe nucléofuge porté par cet atome. Il se forme dans plusieurs réarrangements un isocyanate qui, par hydrolyse, fournit une amine.

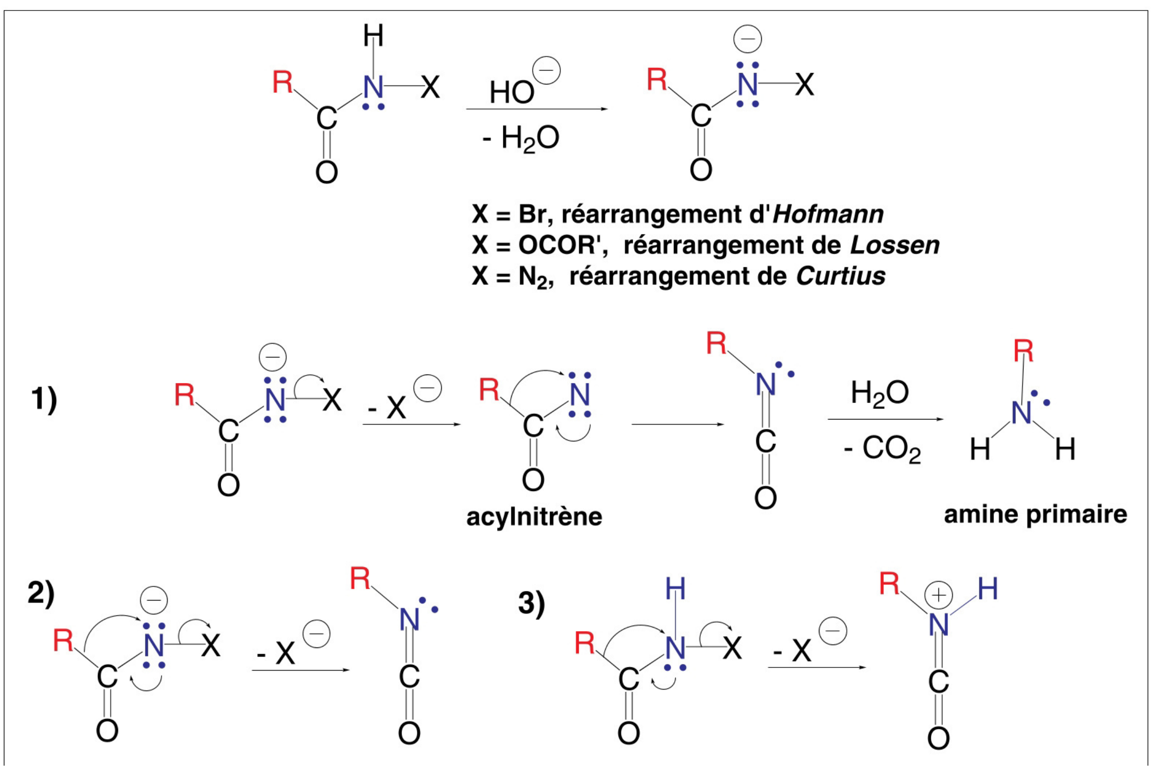


Schéma 14.14

Les mécanismes sont encore discutés car deux possibilités existent (schéma 14.14). Dans le premier cas (**1**), l'anion *N*-amidate devient un acylnitrène par perte de X^-, puis se réarrange en isocyanate. Dans le second cas, des mécanismes concertés, soit à partir de l'anion *N*-amidate (**2**), soit à partir de l'amide *N*-substitué (**3**) par un groupe partant, conduisent, respectivement, à l'isocyanate ou à sa forme protonée. Dans tous les

cas, l'hydrolyse fournit une amine primaire et de l'anhydride carbonique. On peut remarquer que le déplacement du groupe R n'affecte pas sa chiralité qui se retrouve dans l'amine, donc la migration du groupe R s'effectue avec rétention de configuration.

Les réarrangements 14.3.1 à 14.3.4 sont présentés au § 6.15.2e.

14.3.1 – Réarrangement *d'Hofmann*

14.3.2 – Réarrangement de *Lossen*

14.3.3 – Réarrangement de *Curtius*

14.3.4 – Réarrangement de *Schmidt*

14.3.5 – Réarrangement de *Beckmann*

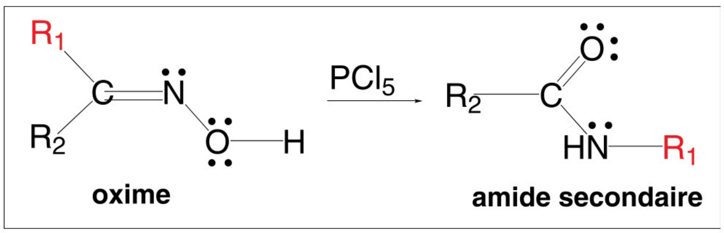


Schéma 14.15

Le réarrangement des oximes et de leurs *O*-tosylates, en amides, **réarrangement de *Beckmann*** (1886), s'effectue sous l'action d'agents acides, comme les acides de *Lewis*, l'acide sulfurique, l'anhydride phosphorique, P_2O_5, l'acide polyphosphorique, le mélange de *Beckmann* (acide acétique, anhydride acétique et chlorure d'hydrogène), l'acide formique, HCOOH, l'anhydride sulfureux liquide, SO_2, et plus particulièrement, le pentachlorure de phosphore, PCl_5 (schéma 14.15).

Le nickel de *Raney* permet aussi cette réaction.

Le solvant peut être polaire ou non polaire et dépend surtout de l'agent acide utilisé. Les groupes substituant le carbone peuvent être alkyles, aryles, hétéroaryles ou un hydrogène. Dans ce dernier cas, l'hydrogène n'étant pas un bon groupe migrant, il est difficile d'obtenir des amides primaires, et souvent, la réaction aboutit à un nitrile : pour que le réarrangement ait lieu dans ce cas, des conditions expérimentales spécifiques comme l'adsorption de l'aldoxime sur l'alumine suivie d'un chauffage durant trois jours à 100 °C sont nécessaires.

La réaction est **stéréospécifique** : il y a migration du groupe R se trouvant en position *anti* par rapport à OH (ou OTs), et sa chiralité est conservée. Cette observation a été utilisée dans de nombreux cas pour définir la configuration de l'oxime traitée. Toutefois, dans la mesure où les conditions de la réaction peuvent permettre une isomérisation de certaines oximes, ce qui peut avoir lieu avant le réarrangement, il est possible alors que ce soit le groupe *syn* isomérisé en *anti* qui migre. Ainsi, le groupe migrant dans les oximes *E* ou *Z* dérivées d'alkylarylcétones est le plus souvent le groupe aryle.

Les oximes dérivées de cétones cycliques conduisent à des lactames (amides cycliques). Cette réaction est utilisée pour la synthèse industrielle du caprolactame (schéma 14.16)

qui est à la base de la synthèse du nylon « 6-6 » ou perlon : il résulte de l'ouverture du groupe amido cyclique et de la polymérisation du composé formé (avec le motif -CO-$(CH_2)_5$-NH-).

Note : le nylon « 6,6 » résulte de l'action de l'acide adipique HO_2C-$(CH_2)_4$-COOH et de l'hexaméthylènediamine, H_2N-$(CH_2)_6$-NH_2 et possède le motif [–NH-$(CH_2)_6$-NH-CO-$(CH_2)_4$-CO-].

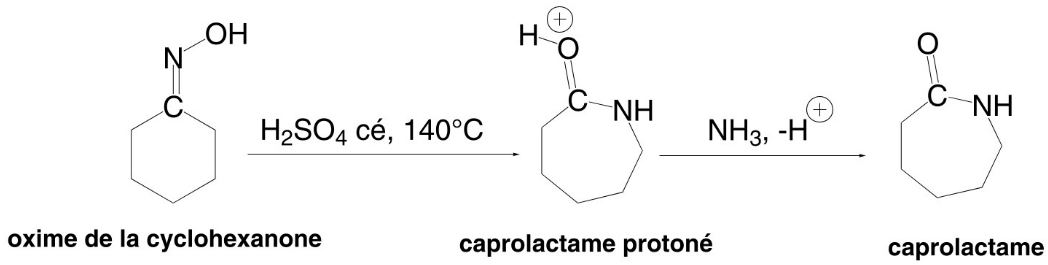


Schéma 14.16

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour ce réarrangement selon les réactifs utilisés. En présence d'un acide comme l'acide sulfurique non concentré, le groupe hydroxyle est protoné ce qui en fait un meilleur groupe partant. L'élimination d'une molécule d'eau entraîne le réarrangement immédiat en un ion nitrilium mésomère. L'addition d'une molécule d'eau fournit un iminoalcool *O*-protoné qui est en équilibre avec la forme tautomère amide protoné. L'amide libre est obtenu par action de l'ammoniac (schéma 14.17).

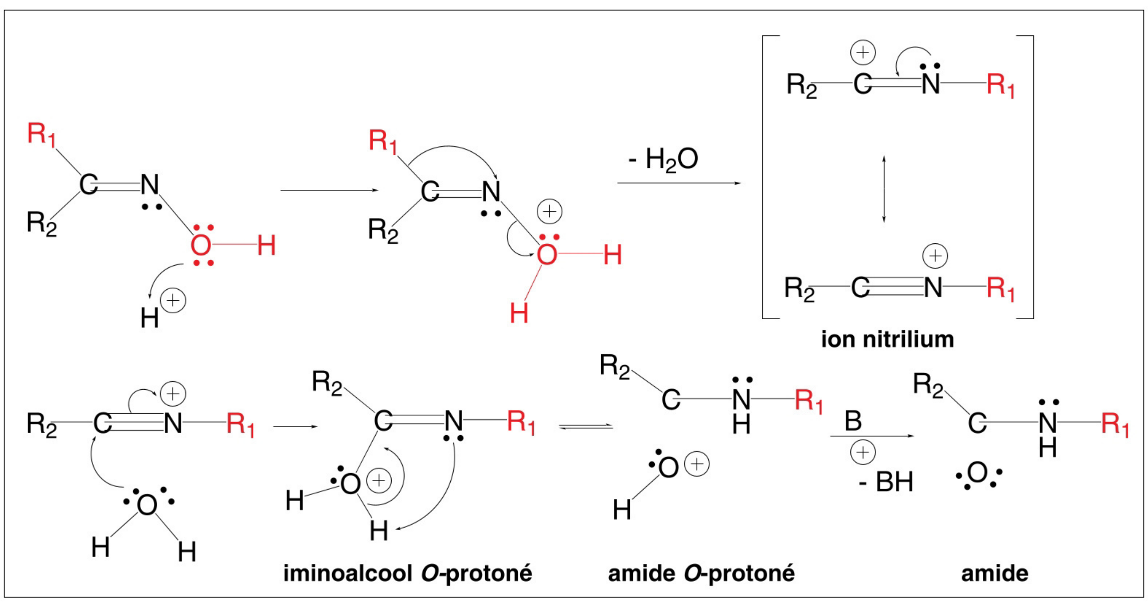


Schéma 14.17

Lorsque le pentachlorure de phosphore est le réactif de ce réarrangement, le groupe hydroxyle est remplacé par $OPCl_4$, excellent groupe partant. Ce groupe migre sur le carbone de C=N, simultanément au réarrangement du groupe R_1 en position *anti* par rapport à OH. Le composé ainsi formé est alors hydrolysé pour conduire à un iminoalcool qui est en équilibre tautomère avec un amide (forme prépondérante) (schéma 14.18).

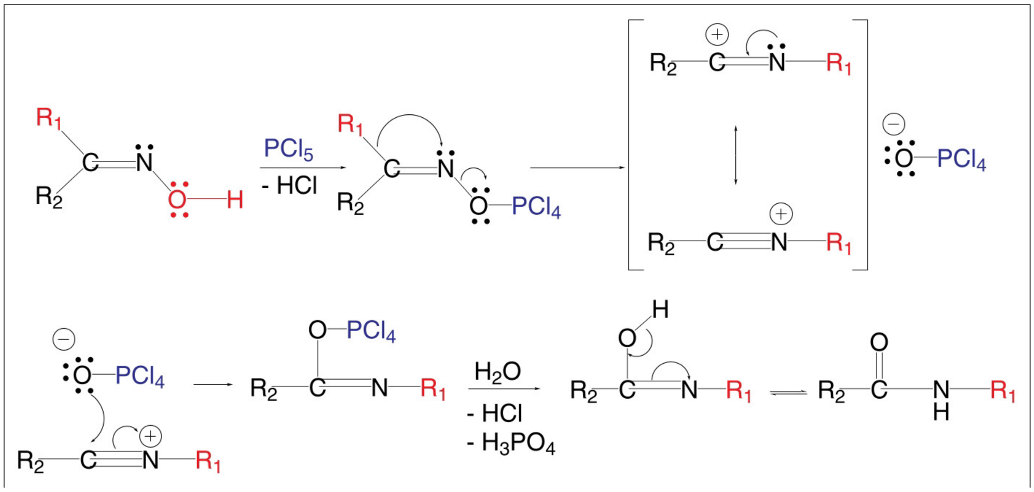


Schéma 14.18

Dans le cas où le groupe partant n'est plus $OPCl_4$ mais OTs ou OSO_2H (avec l'acide sulfurique concentré), le mécanisme est identique mais pour obtenir l'iminoalcool, la présence d'un acide est nécessaire (OTs) ou d'eau (OSO_2H) ce qui conduit à l'amide.

Il existe une réaction secondaire à ce réarrangement appelé **réarrangement dit anormal de *Beckmann***. Il a lieu lorsque le groupe qui migre dans la première partie du mécanisme conduisant à l'ion nitrilium est susceptible de former un carbocation très stable en raison de sa structure. Dans ce cas, l'ion nitrilium fournit un nitrile et un carbocation qui réagit avec le milieu (schéma 14.19).

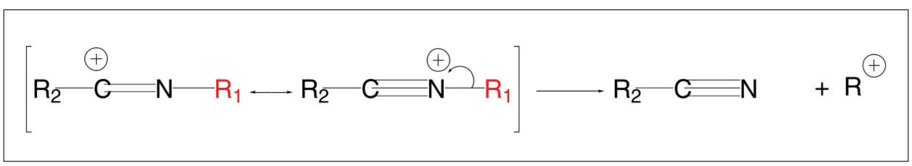


Schéma 14.19

D'autres oximes ne conduisent pas aux amides, mais aux nitriles par un mécanisme différent, une **dégradation de *Beckmann***. C'est le cas des cétoximes d'α-dialkylamino cétones, d'α-hydroxy cétones, et de β-céto éthers, tous composés possèdant un hétéroatome en position β par rapport à l'oxime. Dans ce cas, le mécanisme de dégradation fait intervenir cet hétéroatome, comme le montre le schéma 14.20 pour des β-amino cétoximes :

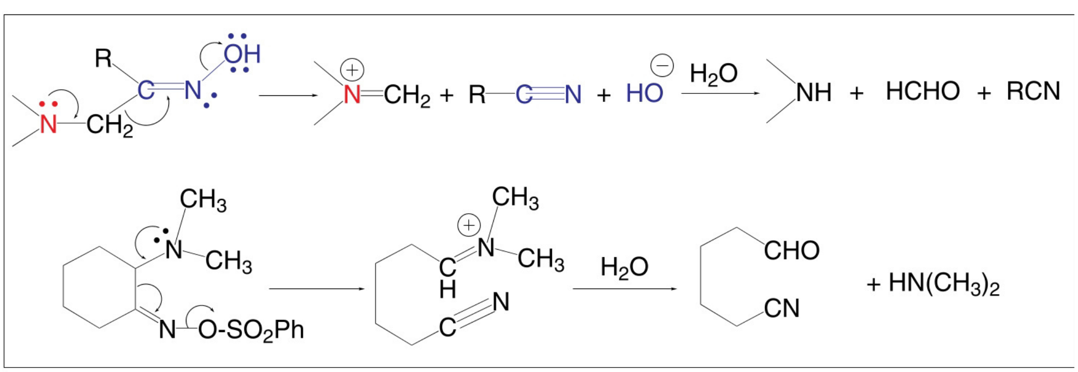


Schéma 14.20

Les aldoximes conduisent aussi à des nitriles. Cela correspond à une déshydratation (schéma 14.21).

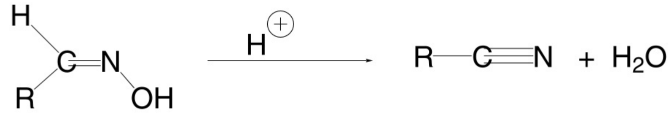


Schéma 14.21

14.4 Réarrangements de carbone à oxygène

14.4.1 – Réarrangement ou oxydation de *Baeyer-Villiger*

Cette oxydation qui fait intervenir un réarrangement a été présentée au paragraphe 12.9.

14.4.2 – Réarrangement des hydroperoxydes

Les hydroperoxydes qui proviennent de l'addition du peroxyde d'hydrogène sur les alcènes en milieu acide, à faible température, ou de l'action de ce même réactif sur les alcools, sont convertis, en milieu acide ou en présence d'acide de *Lewis,* en cétones ou aldéhydes et alcools (schéma 14.22).

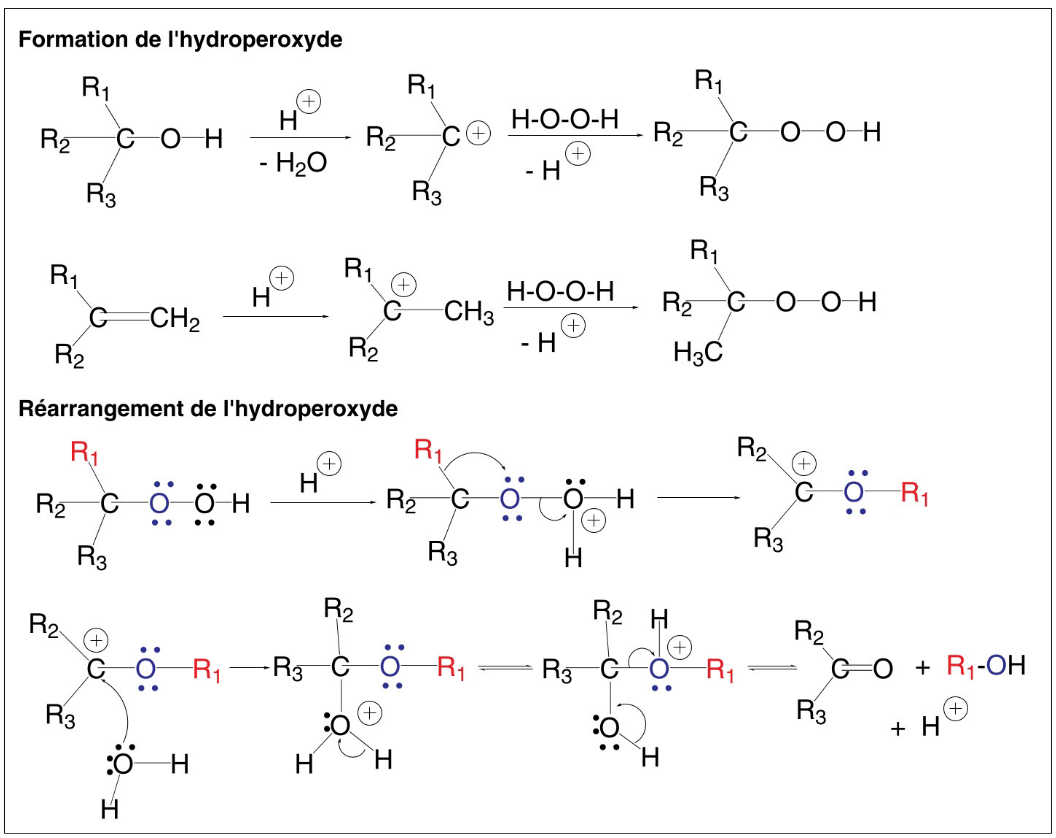


Schéma 14.22

Après protonation, l'un des groupes carbonés migre vers l'oxygène lié au carbone fonctionnel ce qui provoque l'élimination d'une molécule d'eau et la formation d'un carbocation. Ce dernier additionne une molécule d'eau, ce qui forme un hémiacétal protoné, en équilibre avec une cétone ou un aldéhyde (selon l'alcool de départ) et un alcool. L'addition d'eau déplace l'équilibre vers le composé carbonylé.

Le groupe migrant est dans la plupart des cas le plus volumineux, et un groupe aryle migre plus facilement qu'un groupe alkyle, si les deux sont présents (schéma 14.23).

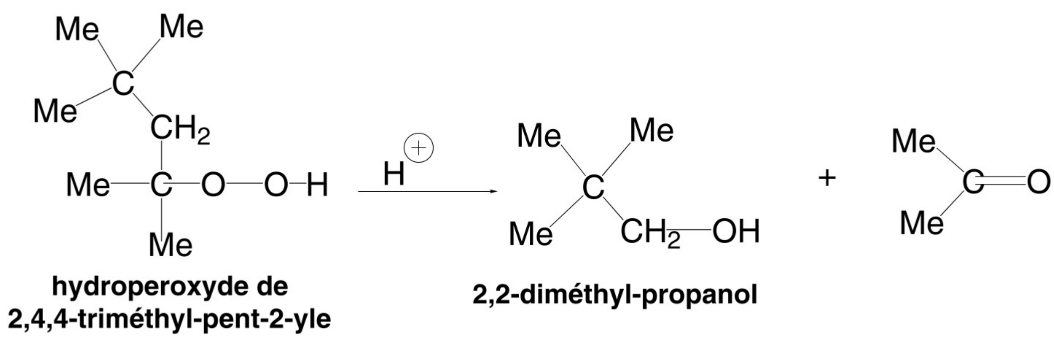


Schéma 14.23

Les hydroperoxydes primaires sont convertis par cette réaction en formaldéhyde et en un alcool homologue inférieur d'un carbone (schéma 14.24).

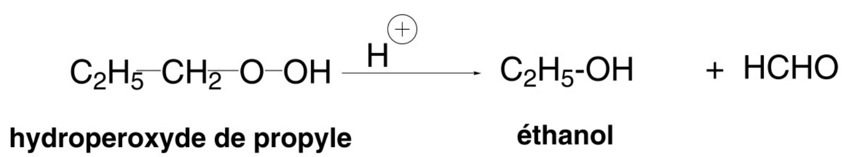


Schéma 14.24

14.5 Autres réarrangements [1,2]

14.5.1 – Réarrangement de *Wittig*

(**À ne pas confondre avec la réaction de *Wittig*** § 10.7).

Sous l'action de **bases très fortes**, les éthers-oxydes sont réarrangés en alcools, c'est le **réarrangement de *Wittig*** (1942). Les bases utilisées sont le phényllithium, les amidures alcalins (dans l'éther) ou le méthylate de sodium (dans le méthanol à l'ébullition). Pour que la réaction ait lieu, il est nécessaire qu'il existe un $C_\alpha H$ car la base extrait le proton de ce carbone pour former un carbanion (schéma 14.25). Le clivage homolytique de la liaison O-R' conduit à un radical R'• et à un radical-anion cétyle mésomère, retenus dans une cage de solvant. Leur couplage radicalaire forme un anion alcoolate, lequel, en présence d'eau, fournit un alcool. Ce mécanisme est retenu pour la plupart de ces réactions, mais pour d'autres, un mécanisme concerté a pu être proposé.

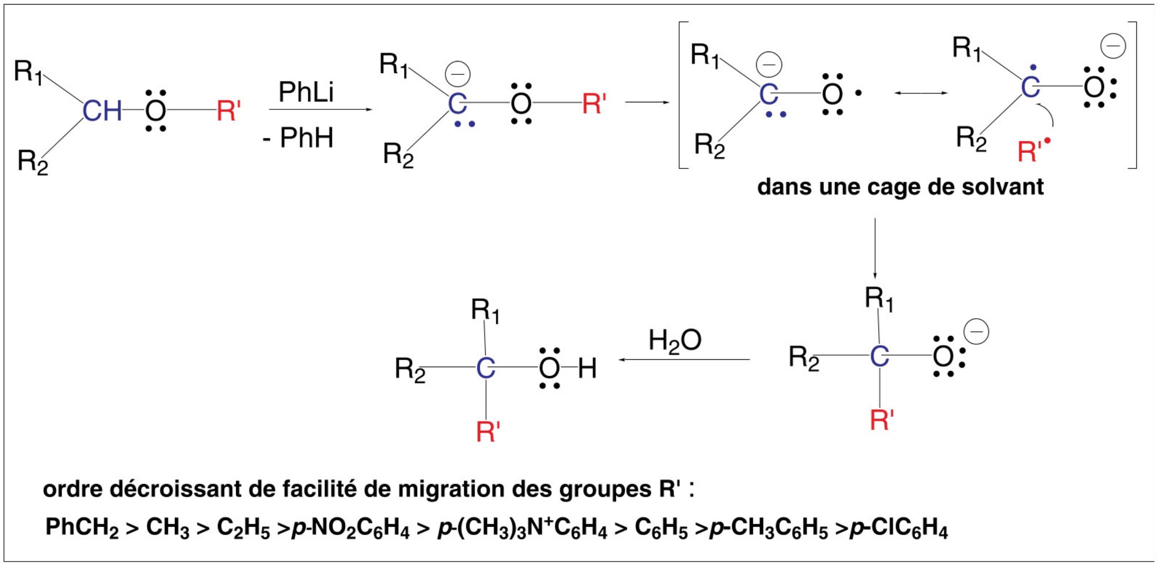


Schéma 14.25

Si R' est chiral, il est partiellement racémisé. Par contre, les autres groupes chiraux ne sont pas affectés.

La réaction est applicable à des éthers dans lesquels R_1 et R_2 sont dans un cycle, comme dans l'exemple du schéma 14.26.

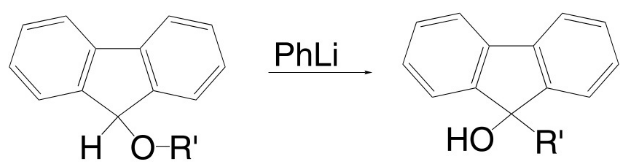


Schéma 14.26

Quand le groupe R' est un groupe allylique le réarrangement de *Wittig* devient un réarrangement sigmatropique [2,3] (voir § 14.8.2d).

14.5.2 – Réarrangement de *Stevens*

Le **réarrangement de *Stevens*** (1928) est proche sur le plan du mécanisme de celui de *Wittig* mais la réaction s'applique à des sels d'ammonium quaternaires au lieu d'éthers.

En effet, si l'on traite un sel d'ammonium quaternaire, dont au moins un substituant électroattracteur possède un méthylène lié à l'azote (CH_2COOR, CH_2Ph, CH_2COR, ...) par des bases, comme les hydroxydes alcalins (dans le méthanol), l'éthylate de sodium (dans l'éthanol), l'amidure de sodium ou le phényllithium (dans le diéthyléther), il est réarrangé en amine tertiaire (schéma 14.27). Les groupes aralkyles Ar-CH_2 sont d'autant plus aptes à migrer que le radical aryle est substitué par des groupes électroattracteurs. Les radicaux benzhydryle (diphénylméthyle), fluorényle-9, β-phényléthyle, allyle (2-propènyle) et méthyle sont aussi des groupes migrants dans cette réaction.

La vitesse de la réaction est d'autant plus faible que le groupe récepteur a un caractère électroattracteur élevé.

Deux mécanismes sont proposés pour ce réarrangement. Le principal débute par la formation du carbanion d'un ylure par retrait d'un proton du $C_{\alpha}H_2$. Une rupture homolytique d'une liaison N-C retenant le groupe migrateur R' conduit à deux radicaux R'• et **A**, lesquels sont retenus dans une cage de solvant ce qui permet la création très rapide d'une nouvelle liaison sans racémisation du radical R'•, ni couplage de radicaux de même nature, avec formation de l'amine tertiaire.

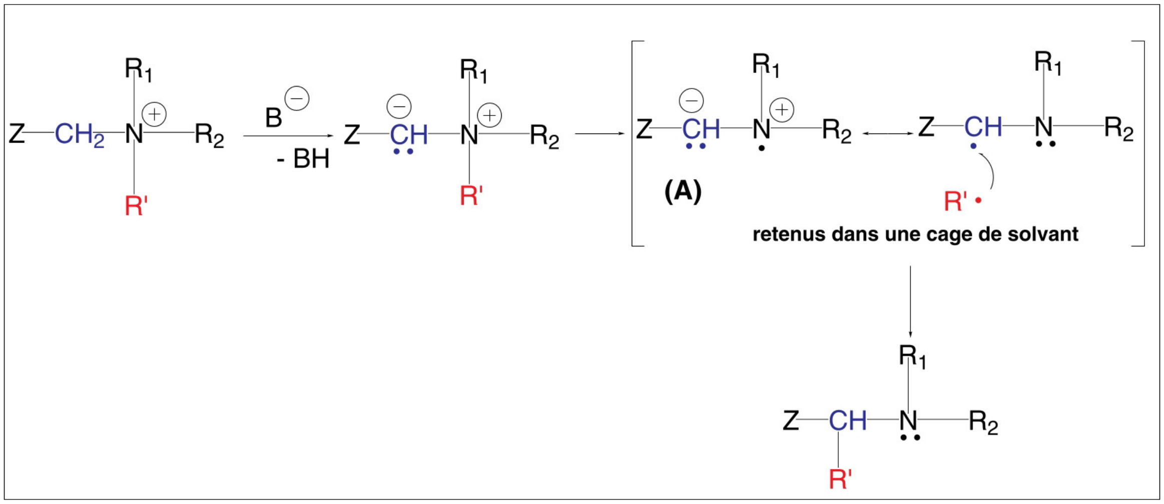


Schéma 14.27

Le second mécanisme (schéma 14.28) ne fait pas intervenir de radicaux. L'ylure élimine un carbanion R'$^-$ avec formation d'un carbocation mésomère **B**. Ces deux entités sont retenues dans une cage de solvant, et réagissent immédiatement pour créer une nouvelle liaison.

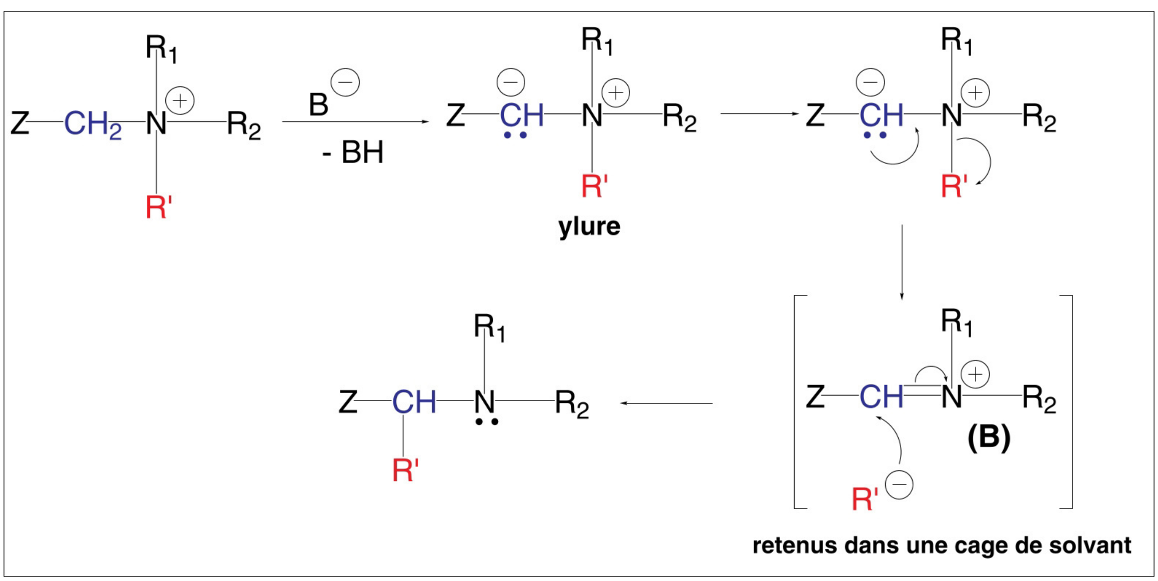


Schéma 14.28

Les sels de sulfonium, arsonium, stibonium et phosphonium se réarrangent selon un mécanisme semblable.

Un autre réarrangement peut se produire à côté du réarrangement de *Stevens*, il s'agit du réarrangement de *Sommelet-Hauser* (§ 14.6.1).

14.6 Réarrangements par substitution nucléophile aromatique

Il existe un nombre très important de réarrangements qui n'appartiennent pas au groupe des réarrangements [1,2] mais leur présentation exhaustive dépasse l'objectif de cet ouvrage. Les réarrangements par substitution nucléophile aromatique présentés ci-après et les réarrangements électrocycliques (§ 14.7) sont les seuls présentés ici, en raison de leur importance.

14.6.1 – Réarrangement de *Sommelet-Hauser*

Le **réarrangement de *Sommelet-Hauser*** (1953) affecte les sels de trialkylbenzylammonium. Ils sont réarrangés sous l'action des bases fortes (souvent C_6H_5Li, ou $NaNH_2$ dans NH_3 liquide) en amines tertiaires contenant un groupe *o*-alkylbenzyle (schéma 14.29).

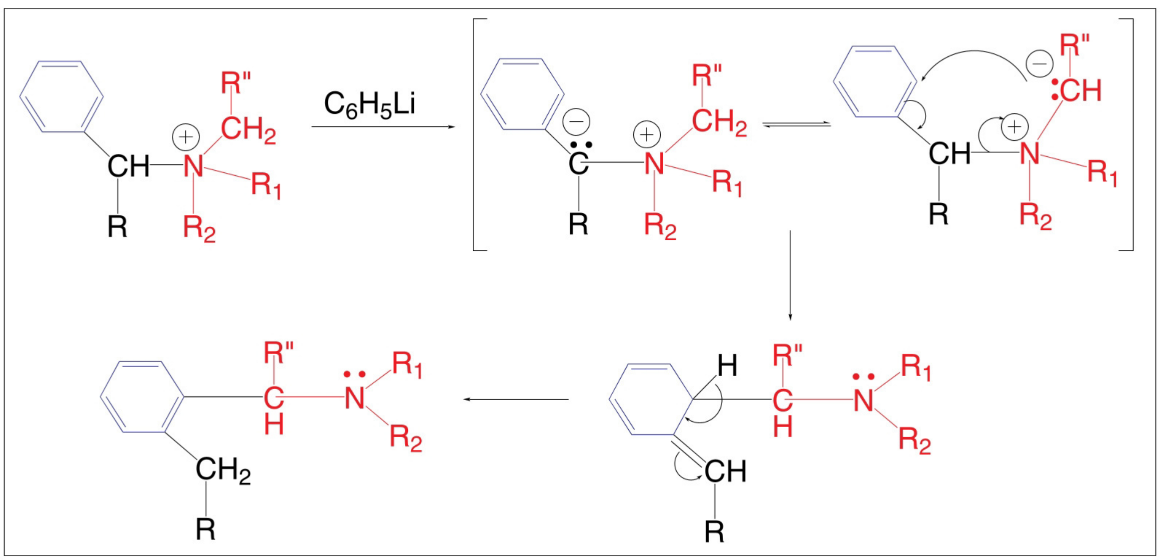


Schéma 14.29

Le réarrangement de *Stevens* (§ 14.5.2) a lieu à haute température (140 °C ou plus), tandis que le réarrangement de *Sommelet-Hauser* n'a lieu qu'à température ordinaire. L'exemple présenté dans le schéma 14.30 est significatif.

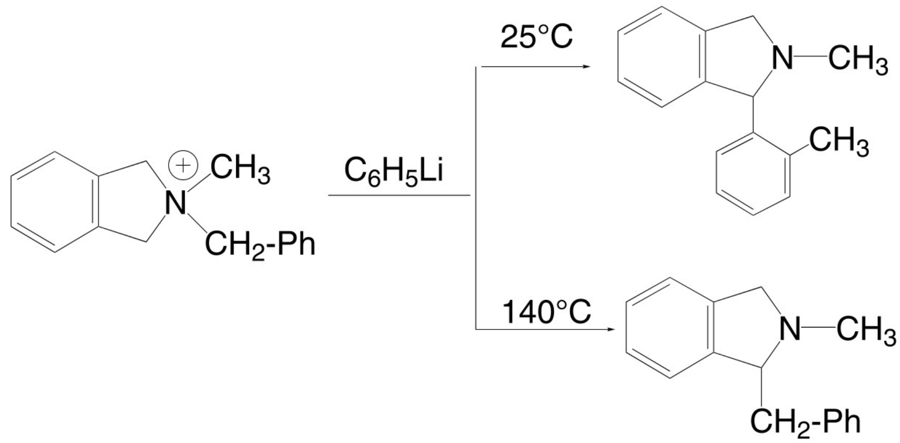


Schéma 14.30

Ce réarrangement est aussi un réarrangement sigmatropique [2,3] (§ 14.8).

14.6.2 – Réarrangement de *von Richter*

Les nitrobenzènes substitués en position *ortho* ou *para* par des groupes électroattracteurs comme les halogènes Cl, Br, ou SO_3H, traités par un cyanure alcalin dans l'éthanol, à haute température (> 150 °C), donnent lieu à une substitution du groupe nitro par un groupe carboxyle, mais dont la position de ce dernier est *ortho* par rapport à celle qu'occupait le groupe nitro. Si les deux positions *ortho* sont occupées, la réaction n'a pas lieu. Ce réarrangement particulier a été découvert par *von Richter* en 1871. Ce n'est qu'en 1960 que le mécanisme complexe de cette réaction qui passe par la formation d'un hétérocycle, une 3-indazolone (**A**) et le composé nitrosé (**B**), isolé, a été proposé. Il est présenté dans le schéma 14.31.

Le *m*-nitrobromobenzène conduit par cette réaction à un mélange d'acides *o*-et *p*-bromobenzoïques.

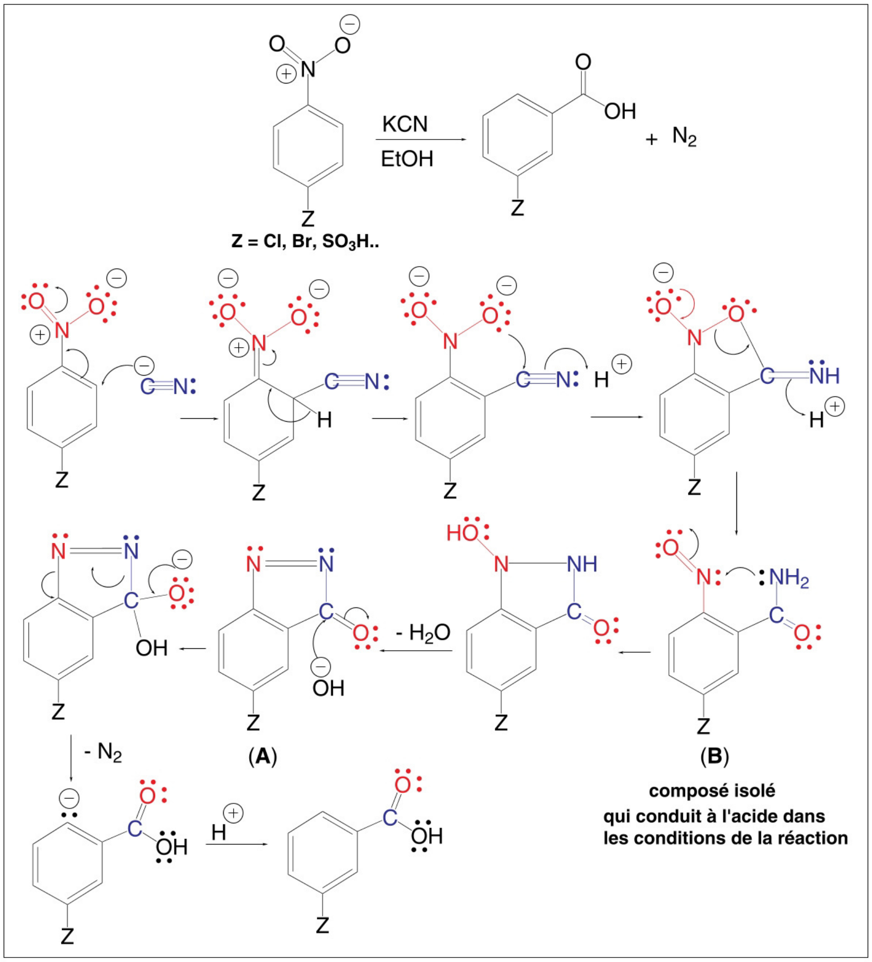


Schéma 14.31

14.6.3 – Réarrangement de *Bamberger*

Les aryl hydroxylamines traitées par les acides minéraux dilués sont réarrangées, selon *Bamberger* (1894) en *para*-aminophénols.

Le mécanisme est le suivant (schéma 14.32) : le groupe hydroxy de l'hydroxylamine est d'abord protoné ce qui conduit à l'élimination d'une molécule d'eau et la formation d'un cation mésomère. L'addition d'eau se fait en position *para* du groupe phényle. L'élimination d'un proton et une isomérisation par prototropie fournissent le *para*-aminophénol.

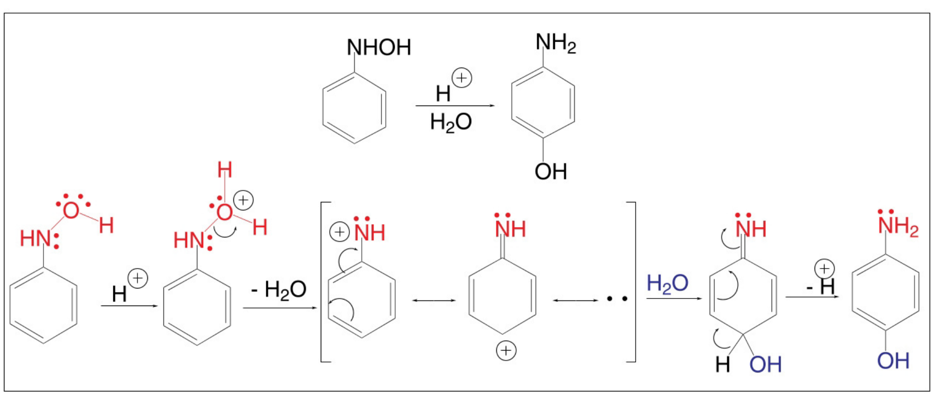


Schéma 14.32

Si la réaction est effectuée en présence d'un autre nucléophile que l'eau, le groupe hydroxy est alors remplacé par ce nucléophile. Si la position *para* est occupée par un groupe R, la réaction n'a pas lieu, mais il y a formation d'un dérivé de 4-hydroxy-cyclohexa-2,5-diènone (schéma 14.33).

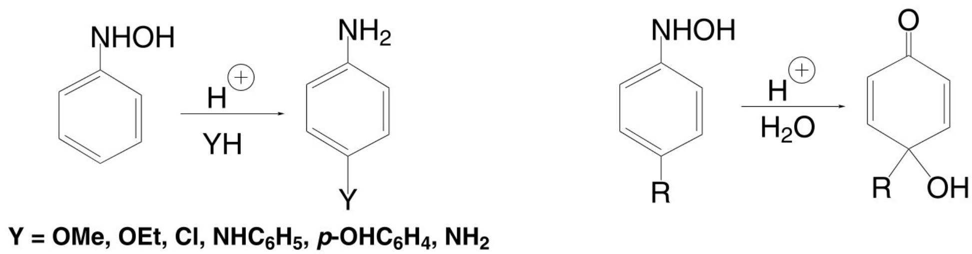


Schéma 14.33

14.6.4 – Réarrangement de *Smiles*

Le **réarrangement de *Smiles*** (1930) est le résultat d'une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire appliquée soit à des éthers, des sulfures, des sulfoxydes, des sulfones, tous diaryliques, soit à des esters aryliques d'acides sulfoniques et carboxyliques en série aromatique ou hétéroaromatique.

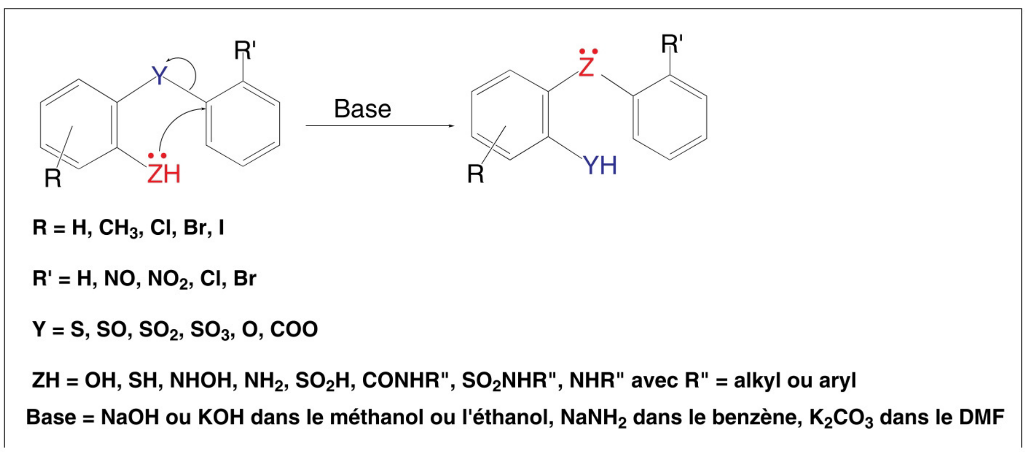


Schéma 14.34

Les réactions sont facilitées par la présence de groupes R' électroattracteurs et par un anion Z^- bon nucléophile (schéma 14.34).

Si le caractère nucléophile des groupes ZH et XH est proche, la réaction est réversible. C'est le cas de l'exemple du schéma 14.35, réarrangement d'un acide β-éther sulfinique en β-hydroxy sulfone.

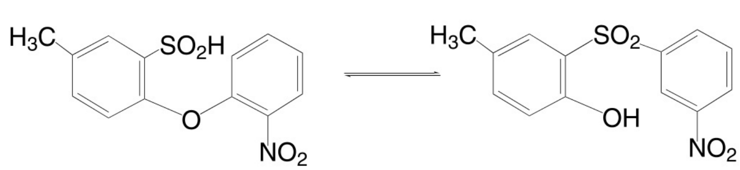


Schéma 14.35

14.7 Réarrangements électrocycliques

14.7.1 – Introduction

Il existe un ensemble de **réactions qui ne font pas intervenir des ions ou des radicaux** et qui ne sont pas ou peu influencées par la nature des solvants utilisés, mais par la nature de l'apport d'énergie, thermique ou photochimique (rayonnement ultraviolet). Par ailleurs, leur mécanisme n'a aucun intermédiaire connu. Ils sont **péricycliques**, et passent par **des états de transition cycliques**.

L'exemple d'une réaction thermique péricyclique est la réaction de *Diels Alder* (§ 9.10) qui est une addition [1,4] de diène conjugué sur un alcène activé par un groupe électroattracteur **Y** (diènophile) (**1**, schéma 14.36), mais il en existe d'autres comme la cyclisation de deux alcènes pour former un cyclobutane qui sont uniquement photochimiques (**2**).

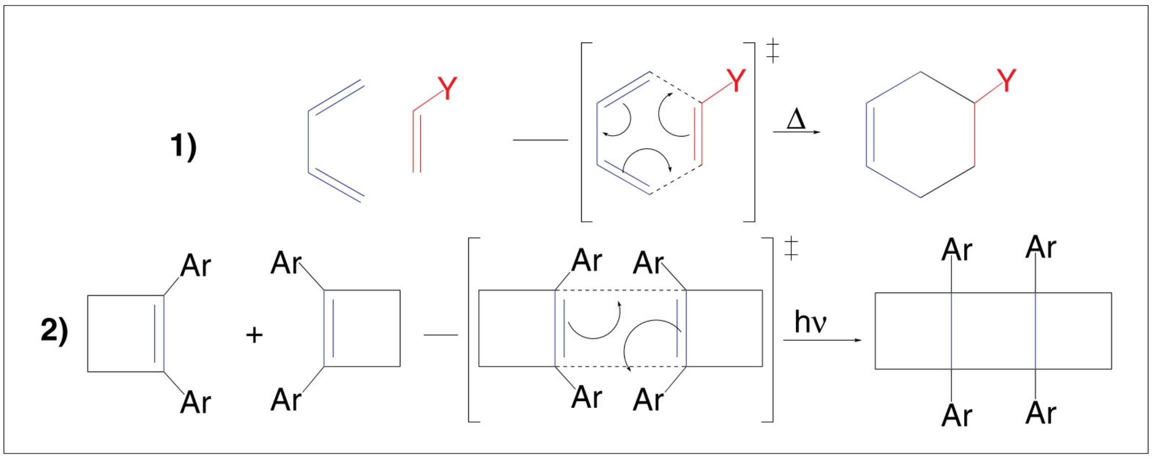


Schéma 14.36

Certaines réactions électrocycliques conduisent à des variations stéréochimiques importantes selon qu'elles sont effectuées sous l'action de la chaleur ou d'un rayonnement UV. C'est le cas du *trans, cis, trans*-octa-2,4,6-triène qui se cyclise par chauffage en *cis*-5,6-diméthylcyclohexa-1,3-diène, et par rayonnement UV, en *trans*-5,6-diméthylcyclohexa-1,3-diène (schéma 14.37).

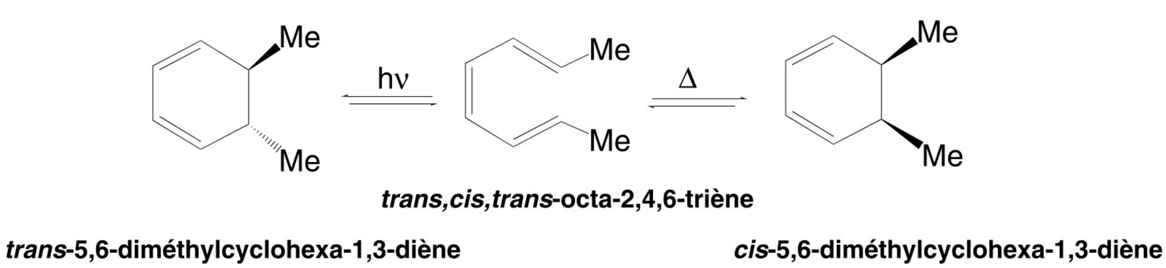


Schéma 14.37

Généralement, ces réactions s'effectuent en choisissant la voie la moins énergétique ($\Delta G^{\ddagger}$ le plus faible) : le mécanisme concerté va dans ce sens puisque l'énergie dépensée

pour rompre une liaison est compensée par la création d'une nouvelle liaison, et cela exige un état de transition cyclique qui maintient entre les différents atomes impliqués dans la réaction des liaisons partielles, ce qui suppose aussi des recouvrements d'orbitales. Pour mieux comprendre ces réactions et leurs résultats stéréochimiques, il est important de présenter quelques notions fondamentales concernant l'électron dans l'atome et ses implications dans la formation des liaisons, **notions complémentaires au premier chapitre de cet ouvrage**, volontairement simplifié pour débuter de manière plus rapide l'étude des molécules.

14.7.1a – Orbitales atomiques (OA)

De Broglie propose que toute particule en mouvement est associée à une onde. Ceci fut démontré pour l'électron par ***Davison*** et ***Germer*** en 1927 puis par ***Thomson*** en 1928. Cette onde Ψ qui représente en fait un mouvement spatial comme une corde qui vibre entre deux points, peut être décrite dans un système bidimensionnel, c'est-à-dire un plan passant par les nœuds de vibration, par trois courbes possibles Ψ_1, Ψ_2, et Ψ_3 selon l'augmentation de l'énergie appliquée au système (schéma 14.38).

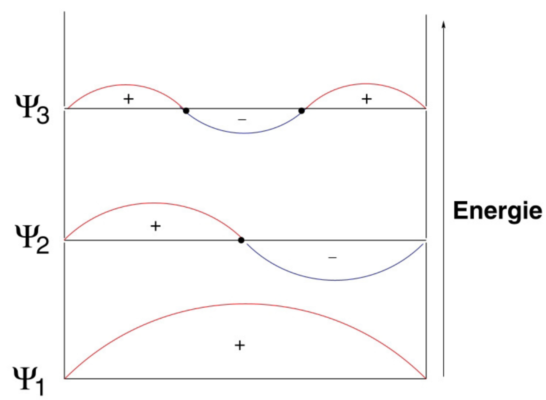


Schéma 14.38

Dans le cas de Ψ_1, la courbe reste du même côté de l'abscisse, du côté mathématiquement positif, dans Ψ_2, la courbe coupe une fois cet axe, point appelé **nœud**, la première partie de la courbe est positive et la seconde, négative, il y a **changement de phase**, et enfin, dans la représentation Ψ_3, il existe **deux nœuds** et deux espaces de signes positifs et un de signe négatif, ce qui correspond à **deux changements de phase**.

L'orbitale atomique, qui est représentée par Ψ^2, est le volume de l'espace qui définit la plus haute probabilité de trouver un électron défini.

L'orbitale atomique OA 1s de l'hydrogène est une sphère de phase unique (schéma 14.39). L'orbitale $1s^2$ est aussi une sphère qui se différencie de 1s par une partie concentrique de phase positive, et l'autre qui l'entoure, de phase négative. Une orbitale atomique 2p est formée de deux lobes dont l'un est au dessus du plan contenant le nœud (plan nodal), auquel on attribue le signe +, et l'autre, au dessous de ce plan et auquel on attribue le signe mathématique – (à ne pas confondre avec des charges + et -).

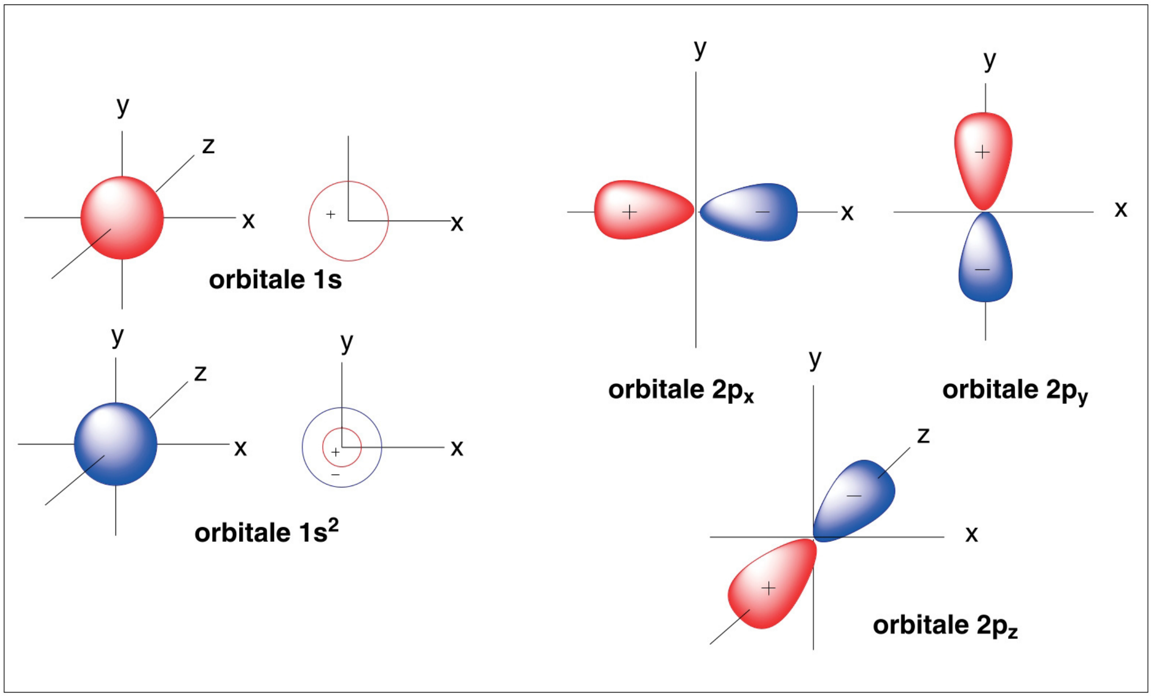


Schéma 14.39

L'équation de *Schrödinger* (1926)(se reporter à un cours de chimie physique) qui est le modèle mathématique des électrons ne trouve de solution exacte que pour un système à un électron comme l'électron 1s de l'hydrogène. Pour les autres électrons d'un atome, il est impossible d'obtenir un tel résultat.

La méthode des orbitales moléculaires et celle de la combinaison linéaire des orbitales atomiques CLOA (**LCAO** en anglais, *linear combination of atomic orbitals*) qui sont approximatives y suppléent et permettent au chimiste de mieux appréhender la liaison dans la molécule.

14.7.1b – Orbitales moléculaires (OM), liante, anti-liante, non liante, HOMO et LUMO

En effet, dans la méthode des orbitales moléculaires, l'orbitale moléculaire est considérée comme le recouvrement de deux orbitales atomiques. Puisqu'il y a deux électrons dans cette liaison, le recouvrement de ces orbitales atomiques conduit à deux orbitales moléculaires (OM), dites **liante** et **anti-liante**. L'orbitale moléculaire liante (la seule indiquée au chapitre 1) est caractérisée par une énergie plus faible que celle des deux orbitales atomiques qui sont à son origine, et l'inverse pour l'orbitale moléculaire anti-liante. Pour l'orbitale moléculaire liante, cette diminution de l'énergie explique la formation de la liaison.

Dans les schémas suivants, la partie positive de l'orbitale p est représentée en foncé et la partie négative en blanc.

Dans l'état fondamental (sans apport d'énergie extérieur), les électrons se trouvent dans l'orbitale moléculaire liante et l'orbitale moléculaire anti-liante est vide.

Les orbitales moléculaires formées par recouvrement de deux orbitales atomiques dont les centres de plus fortes densités électroniques sont sur l'axe formé par les deux

noyaux atomiques sont appelées OM σ, et celles créées par le recouvrement des orbitales antiliantes, OM σ*.

Toutes sortes d'orbitales atomiques, s, p, d ou f peuvent se recouvrir, comme cela a été indiqué, pour former des orbitales σ, y compris des orbitales hybridées (qui sont elles-aussi constituées de deux lobes, mais de volumes différents, et de phases de signes opposés). Une seule condition doit être respectée : **la liaison n'est possible que si des phases de même signe (lobes + ou -) se recouvrent**. Dans le cas contraire, il y a répulsion. **C'est le principe de conservation des propriétés de symétrie des orbitales moléculaires**.

Les orbitales moléculaires étant des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques, les phases deviennent alors importantes. En effet, si on considère les deux orbitales moléculaires liante, π, et antiliante, π* d'énergie supérieure, formées à partir d'orbitales atomiques $2p_z$ de l'éthène (schéma 14.40), seule, celle dont les phases des orbitales atomiques sont de même signe se recouvrent et forment une liaison **OM liante**. Par contre les orbitales atomiques de phases contraires (signes opposés) se repoussent d'où le terme **d'anti-liante** pour l'orbitale moléculaire correspondante.

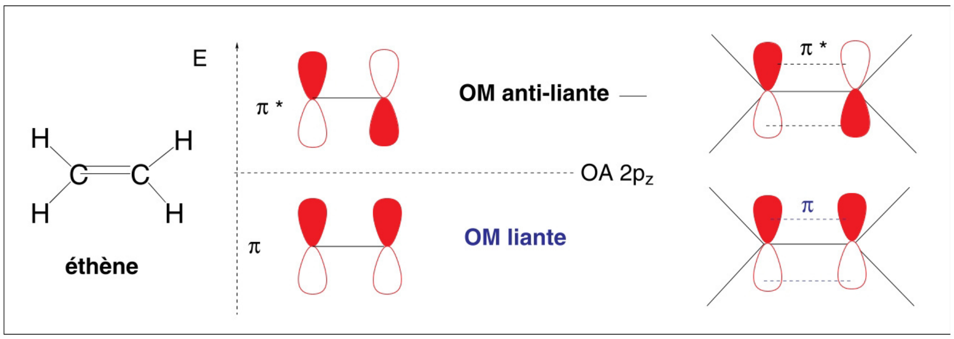


Schéma 14.40

Si ce principe est appliqué aux orbitales atomiques du butadiène, on voit que quatre orbitales moléculaires sont possibles dont deux seulement sont liantes Ψ_1 et Ψ_2 de faibles énergies, et les deux autres, d'énergies plus élevées, anti-liantes Ψ_3 et Ψ_4 (schéma 14.41).

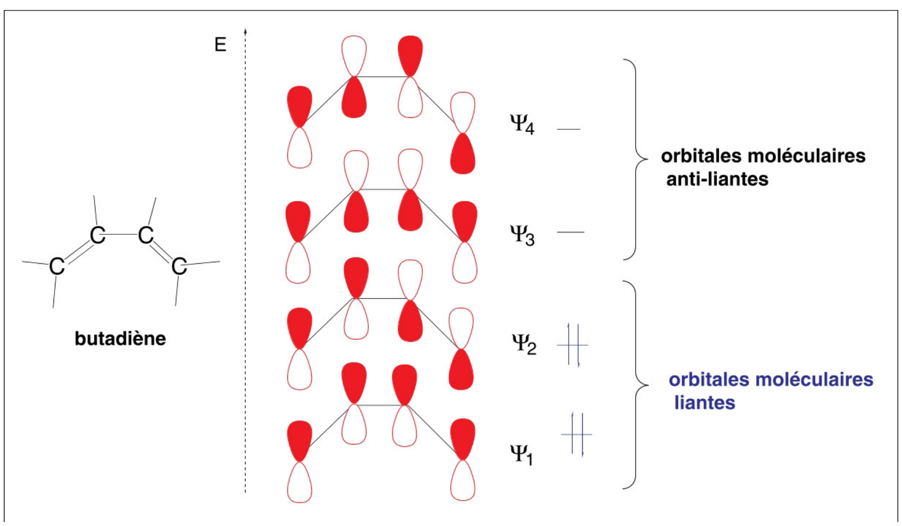


Schéma 14.41

Dans le cas où le système π n'est pas cyclique et comporte un nombre impair de centres, comme dans les systèmes allyliques, où une orbitale p contient aucun, un, ou deux électrons selon qu'il s'agit d'un carbocation, d'un radical ou d'un carbanion (schéma 14.42), il existe alors une orbitale moléculaire supplémentaire dite **non-liante**. On peut remarquer que l'énergie de cette OM est égale à celle d'une orbitale $2p_z$ d'un radical méthyle. L'atome central ne participe pas à l'OM.

L'ensemble des OM d'un système π, y compris les électrons lui appartenant est appelé **schéma des OM** (schémas 14.40, 14.41 et 14.42).

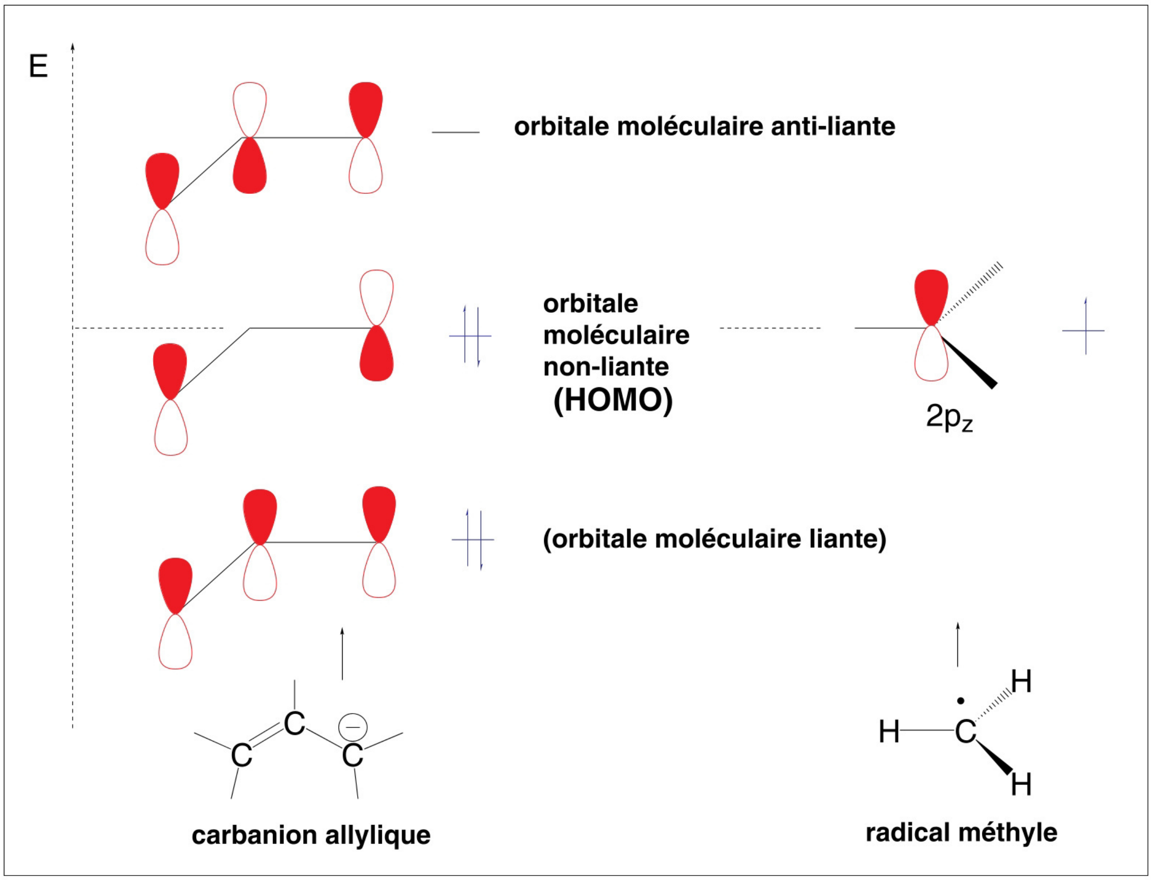


Schéma 14.42

Dans la méthode CLOA (ou **LCAO**), la fonction d'onde d'une orbitale moléculaire est décrite comme une combinaison mathématique des fonctions d'ondes de chaque orbitale atomique des atomes A et B de la liaison, $\boldsymbol{\Psi}_A$ et $\boldsymbol{\Psi}_B$ affectés de facteurs c_A et c_B liés à leur nature. Si cette combinaison est additive, l'orbitale moléculaire est liante et si elle est soustractive, l'orbitale moléculaire est anti-liante.

$\boldsymbol{\Psi} = c_A\boldsymbol{\Psi}_A + c_B\boldsymbol{\Psi}_B$: orbitale moléculaire liante

$\boldsymbol{\Psi}' = c_A\boldsymbol{\Psi}_A - c_B\boldsymbol{\Psi}_B$: orbitale moléculaire anti-liante

Si une molécule est représentée par plusieurs formes électroniques différentes comme le butadiène, formes limites ou canoniques, le total de ces formes est représenté par $\boldsymbol{\Psi}$, et $\boldsymbol{\Psi}_1$, $\boldsymbol{\Psi}_2$... représentent chaque équation d'onde d'une de ces formes, affectée de coefficients c désignant le « poids » (leur contribution) de chacune d'elles dans la représentation de cette molécule.

$$\Psi = c_1\,\Psi_1 + c_2\,\Psi_2 + \ldots$$

L'ensemble de ces considérations physico-chimiques ont amené ***Woodward et Hoffmann*** (1969) à formuler des règles concernant les réactions péricycliques, et qui prédisent la possibilité ou non de telles réactions et leur stéréochimie. Pour cela, il est nécessaire de considérer les phases de toutes les orbitales atomiques qui interviennent lors de la réaction. Plus simplement, on peut utiliser l'approche **des orbitales frontières** (HOMO + LUMO). Dans ce cas, les électrons de la « ***Highest Occupied Molecular Orbital*** » (**HOMO**), les **orbitales moléculaires occupées de plus haute énergie** d'un réactif sont considérées comme analogues aux électrons de valence de l'atome et la réaction consiste en un recouvrement de l'orbitale **HOMO** d'un réactif par la « ***Lowest Unoccupied Molecular Orbital*** » (**LUMO**), **orbitale moléculaire inoccupée de plus basse énergie** de l'autre réactif.

Dans le cas de réaction péricyclique, donc intramoléculaire, seule l'HOMO est prise en considération.

14.7.2 – Réarrangements électrocycliques de l'octa-2,4,6-triène et de l'hexa-2,4-diène

Dans le cas du *trans,cis,trans*-octa-2,4,6-triène qui conduit **par une réaction thermique** au *cis*-5,6-diméthylcyclohexa-1,3-diène (schéma 14.43), réaction réversible, le schéma OM comprend six OM faisant intervenir les orbitales p_z des six atomes de carbone hybridés « sp^2 » et qui peuvent être écrites: Ψ_1, Ψ_2, Ψ_3, Ψ_4, Ψ_5, Ψ_6 dans l'ordre d'énergie croissante :

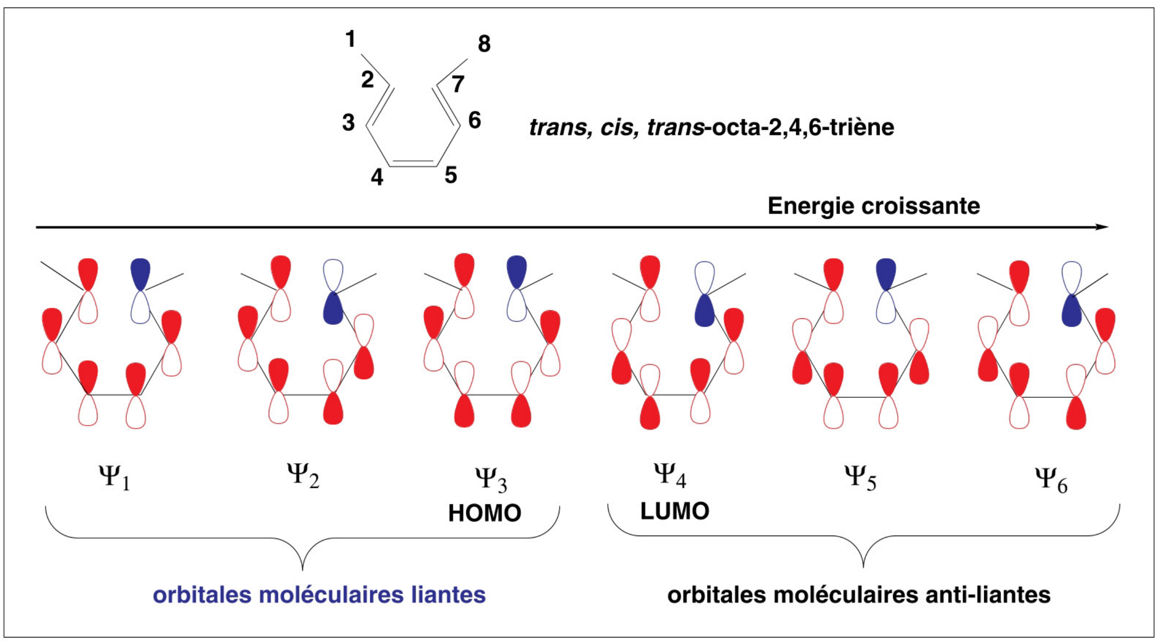


Schéma 14.43

D'après la définition, l'HOMO est donc Ψ_3. Dans la réaction de cyclisation, les atomes 2 et 7 hybridés « sp^2 » forment une liaison σ, et deviennent hybridés « sp^3 ». Pour cela, il faut que les orbitales p des atomes 2 et 7 (rouge et bleue) se recouvrent sur un axe commun ce qui nécessite une rotation de 90° afin que le recouvrement soit maximal. Deux cas sont alors à envisager (schéma 14.44) : soit une rotation des deux orbitales

dans le même sens, par **mouvements conrotatoires**, soit en sens inverse, par **mouvements disrotatoires**. On voit sur le schéma 14.44 que dans le premier cas, ce sont des lobes ayant des phases de signes contraires qui se recouvrent, système anti-liant, tandis que dans le second cas, c'est le contraire, système liant, ce qui conduit aux deux groupes méthyles en position *cis*.

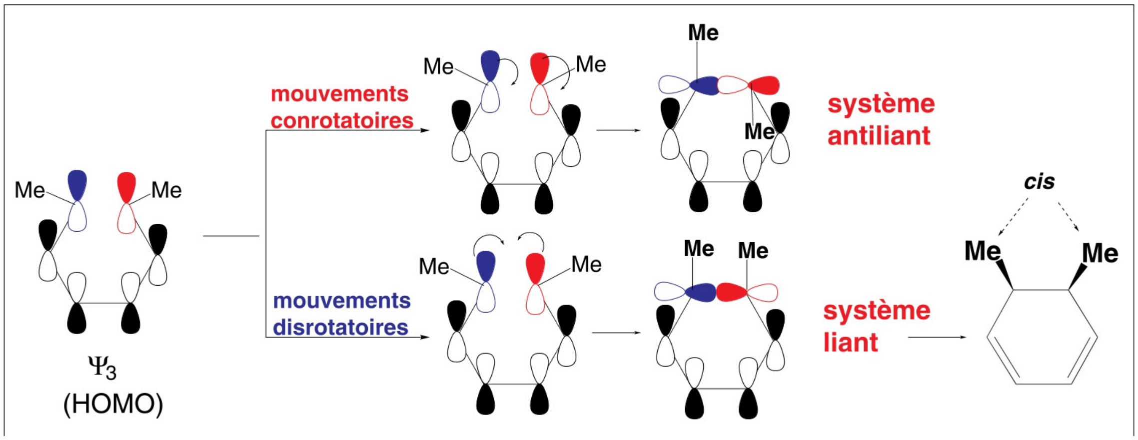


Schéma 14.44

Dans le cas d'une **réaction photochimique**, l'apport d'énergie a pour effet de faire passer un électron dans une orbitale de plus haute énergie et Ψ_3 devient Ψ_4. En conséquence, l'orbitale moléculaire de plus basse énergie (ex)LUMO Ψ_4 devient l'orbitale moléculaire HOMO, et le passage à un cycle avec hybridation « sp^3 » des carbones 2 et 7 par **mouvements conrotatoires** conduit à un système liant, avec les deux groupes méthyles en *trans*, tandis que les **mouvements disrotatoires** fournissent un système anti-liant (schéma 14.45).

On retrouve donc par l'application des règles de *Woodward-Hoffmann* les résultats expérimentaux observés et inversement, pour de nouvelles réactions, la prédiction de la faisabilité et la stéréochimie des produits finaux.

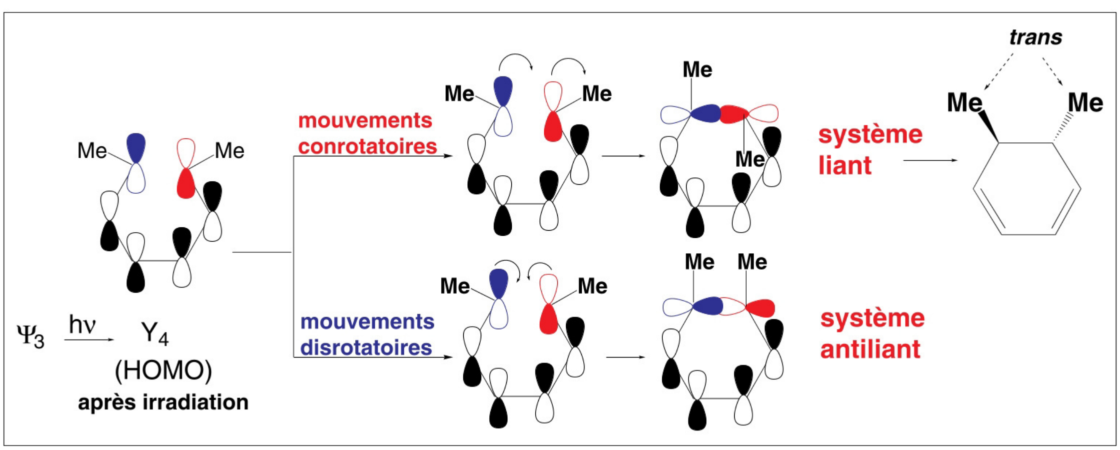


Schéma 14.45

Si on applique ces règles à la cyclisation en 3,4-diméthylcyclobutène du *trans,trans*-hexa-2,4-diène dont les orbitales moléculaires Ψ_1, Ψ_2, Ψ_3 et Ψ_4 provenant des quatre orbi-

tales atomiques p sont analogues à celles du butadiène (schéma 14.41), pour la réaction thermique, l'HOMO est Ψ_2 et le mouvement conrotatoire conduit à un système liant avec les deux groupes méthyles en position *trans* (schéma 14.46). Le mouvement disrotatoire conduit à un système anti-liant (non dessiné). Sous irradiation UV, l'ex-LUMO de plus faible énergie, Ψ_3, devient l'HOMO dans ce cas, et c'est alors les mouvements disrotatoires qui conduisent à un système liant avec les deux groupes méthyles en position *cis.*

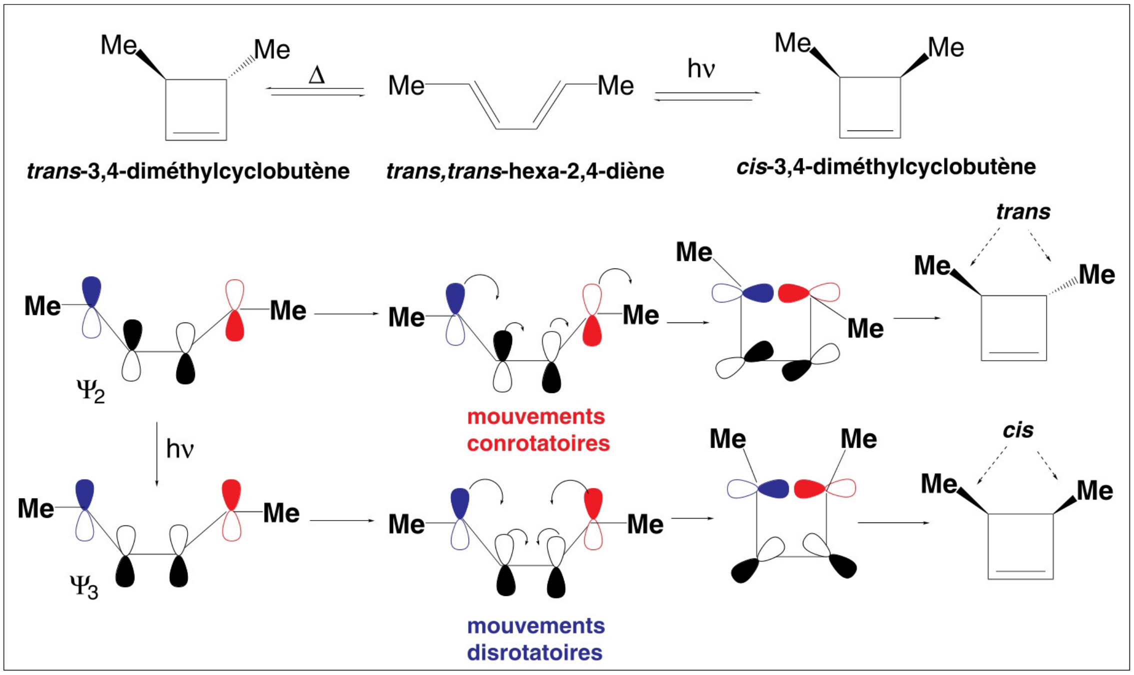


Schéma 14.46

On observe donc que pour les systèmes conjugués à 6 électrons π, c'est **un mouvement disrotatoire** qui permet l'établissement de la liaison **pour une réaction thermique**, et inversement, sa rupture (réaction réversible). Par contre, pour **une réaction photochimique**, c'est **un mouvement conrotatoire** qui permet l'établissement de la liaison et inversement, sa rupture.

On observe l'inverse de ces résultats pour un système chimique à 4 électrons π.

On peut généraliser ces observations à d'autres systèmes chimiques (tableau 14.1) :

nombre d'électrons π	conditions réactionnelles	mode de cyclisation
4n	thermique	conrotatoire
4n	photochimique	disrotatoire
4n + 2	thermique	disrotatoire
4n + 2	photochimique	conrotatoire

n = nombre entier

Tableau 14.1

En raison de la réversibilité de ces réactions, et à titre d'exemple pour la réaction d'ouverture de cycle, le passage du *trans*-3,4-diméthylcyclobutène au hexa-2,4-diène,

par chauffage, se fait par des mouvements conrotatoires (en sens inverses de ceux de la formation du cycle) autour des carbones C_3 et C_4 et conduit seulement à l'isomère *trans-trans*. Le *cis*-3,4-diméthylcyclobutène fournit par la même réaction, le *cis-trans*-hexa-2,4-diène ce qui correspond encore à des mouvements conrotatoires autour de la liaison C_3-C_4 du cycle (schéma 14.47).

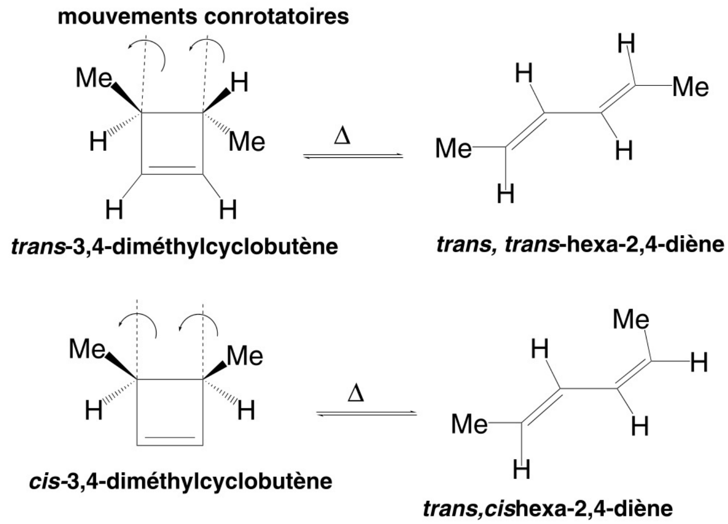


Schéma 14.47

Note : dans le cas d'une cycloaddition thermique de type *Diels-Alder*, la réaction entre un diène et un diènophile (4πe + 2πe) nécessite le recouvrement d'orbitales frontières HOMO et LUMO qu'elles appartiennent à l'un ou l'autre des réactifs. S'il en est ainsi, et que les liaisons sont possibles par mouvements disrotatoires ou conrotatoires, on dit que la **symétrie est permise**. C'est le cas pour toute cycloaddition faisant intervenir deux systèmes chimiques 4nπe + 2πe (schéma 14.48).
Par contre, dans le cas de la cycloaddition de deux oléfines 2πe + 2πe, il est impossible, par une réaction thermique d'effectuer une réaction concertée car HOMO et LUMO de chaque molécule sont telles que des liaisons ne peuvent pas être formées, **la symétrie est dite interdite**. Dans la mesure où un rayonnement UV apporte assez d'énergie à l'un des réactifs, un électron π passe de l'état fondamental à l'état excité π* et ainsi, la réaction devient théoriquement possible, symétrie permise. Toutefois, il ne s'agit en réalité que très rarement de réactions concertées car le mécanisme passe par la formation d'un intermédiaire biradicalaire.

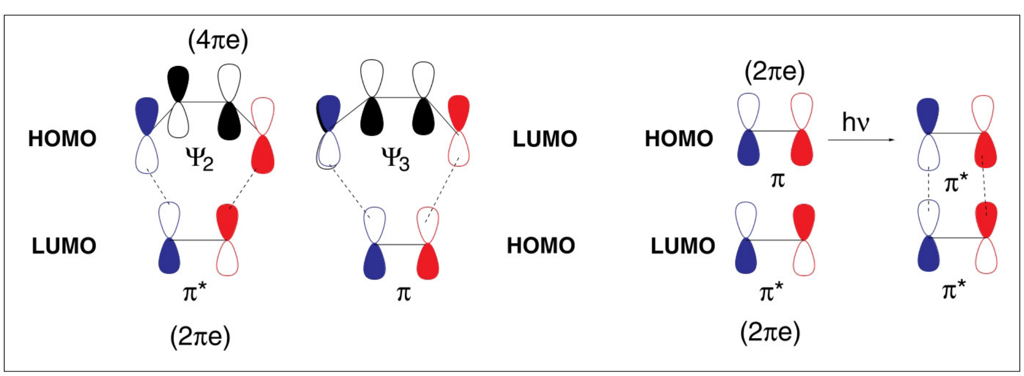


Schéma 14.48

14.8 Réarrangements sigmatropiques

Un réarrangement sigmatropique affecte une liaison σ adjacente à une ou plusieurs doubles ou triples liaisons. Elle migre à une nouvelle position dans la molécule selon un mécanisme péricyclique, non catalysé, qui réorganise l'ensemble des insaturations. L'ordre de ce réarrangement est exprimé par deux chiffres entre parenthèses qui désignent le nombre d'atomes dont s'est déplacée chaque extrémité de la liaison σ considérée [i, j]. Dans la mesure où seule une extrémité a migré de n atomes, le réarrangement est d'ordre [1, j].

Par exemple (schéma 14,49), le réarrangement de *Cope* (**A**) est un réarrangement [3,3], la migration d'hydrogène à travers un ensemble de doubles liaisons conjuguées de l'exemple (**B**) est un réarrangement sigmatropique [1,5].

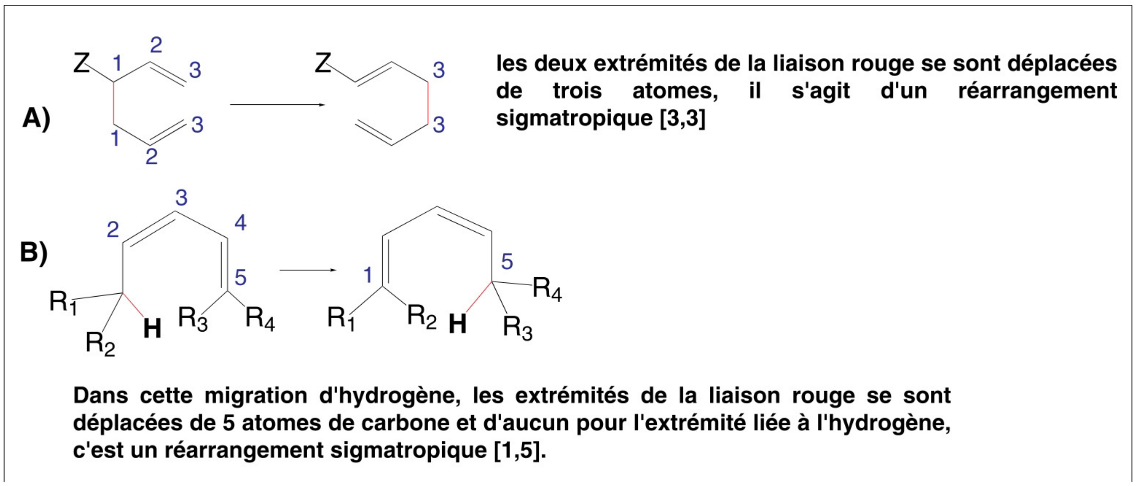


Schéma 14.49

14.8.1 – Migration d'hydrogène sur une chaîne polyènique conjuguée

La migration d'un hydrogène d'un carbone « sp^3 » adjacent à une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées peut s'effectuer selon des réarrangements sigmatropiques [1,3] ou [1,5], pour les plus simples, mais peut aussi avoir lieu sur des chaînes plus longues (schéma 14.50).

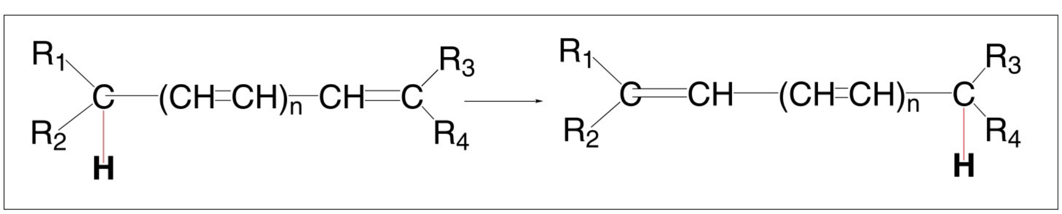


Schéma 14.50

Dans ces réactions thermiques ou photochimiques, il existe un état de transition péricyclique dans lequel l'hydrogène migrant intervient. Dans le cas d'un réarrangement [1,5], n = 1, l'hydrogène avec son électron 1s se trouve entre les carbones numérotés 1

et 5 (figure 14.2) ce qui correspond dans l'état de transition à un système à 6 électrons dont 5 électrons π forment un système radicalaire délocalisé avec un atome d'hydrogène. Un tel mécanisme suppose que la molécule prenne une conformation cisoïde et que la migration de l'hydrogène puisse s'accomplir par différentes voies appelées **suprafaciales** ou **antarafaciales**.

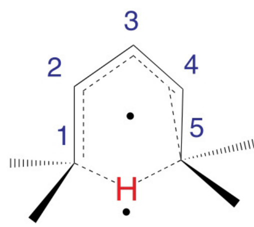


Figure 14.2

Si la molécule considérée porte des groupes R_1, R_2, R_3 et R_4 différents, de telle sorte qu'on puisse distinguer des isomères géométriques *E* ou *Z* et que le carbone 1 soit asymétrique (schéma 14.51, ***note*** : par commodité, la numérotation est faite dans le sens de la migration et non de la nomenclature chimique), la voie de migration empruntée par l'hydrogène conduit à des résultats stéréochimiques différents.

1er cas : si l'hydrogène est transféré en restant dans le même espace défini par les plans des doubles liaisons, la migration est dite **suprafaciale** (**A**) et aboutit à un isomère proposé par l'auteur arbitrairement *R, Z* (*R* pour la configuration du carbone 5, et *Z* pour l'isomère géométrique plan de la double liaison terminale entre les carbones 1 et 2).

2e cas : si, ayant retourné les substituants du carbone 1 autour de la liaison 1-2 le transfert s'effectue par dessous les plans des doubles liaisons, la migration est encore dite **suprafaciale** (**B**), mais, en fonction de ce qui a été proposé pour l'isomère de la migration suprafaciale **A**, cette fois l'isomère obtenu est *S, E*.

3e cas : si l'hydrogène migre en traversant le plan des doubles liaisons (**C**) pour se lier au carbone 5 dans le sens inverse de sa position de départ, la migration devient **antarafaciale** et l'isomère formé est *S, Z*.

4e cas : si, ayant retourné les substituants du carbone 1 autour de la liaison C_1-C_2, l'hydrogène migre en traversant le plan des doubles liaisons pour se lier au carbone 5, dans le sens inverse de sa position de départ (**D**), la migration est encore **antarafaciale** et l'isomère formé est *R, E*.

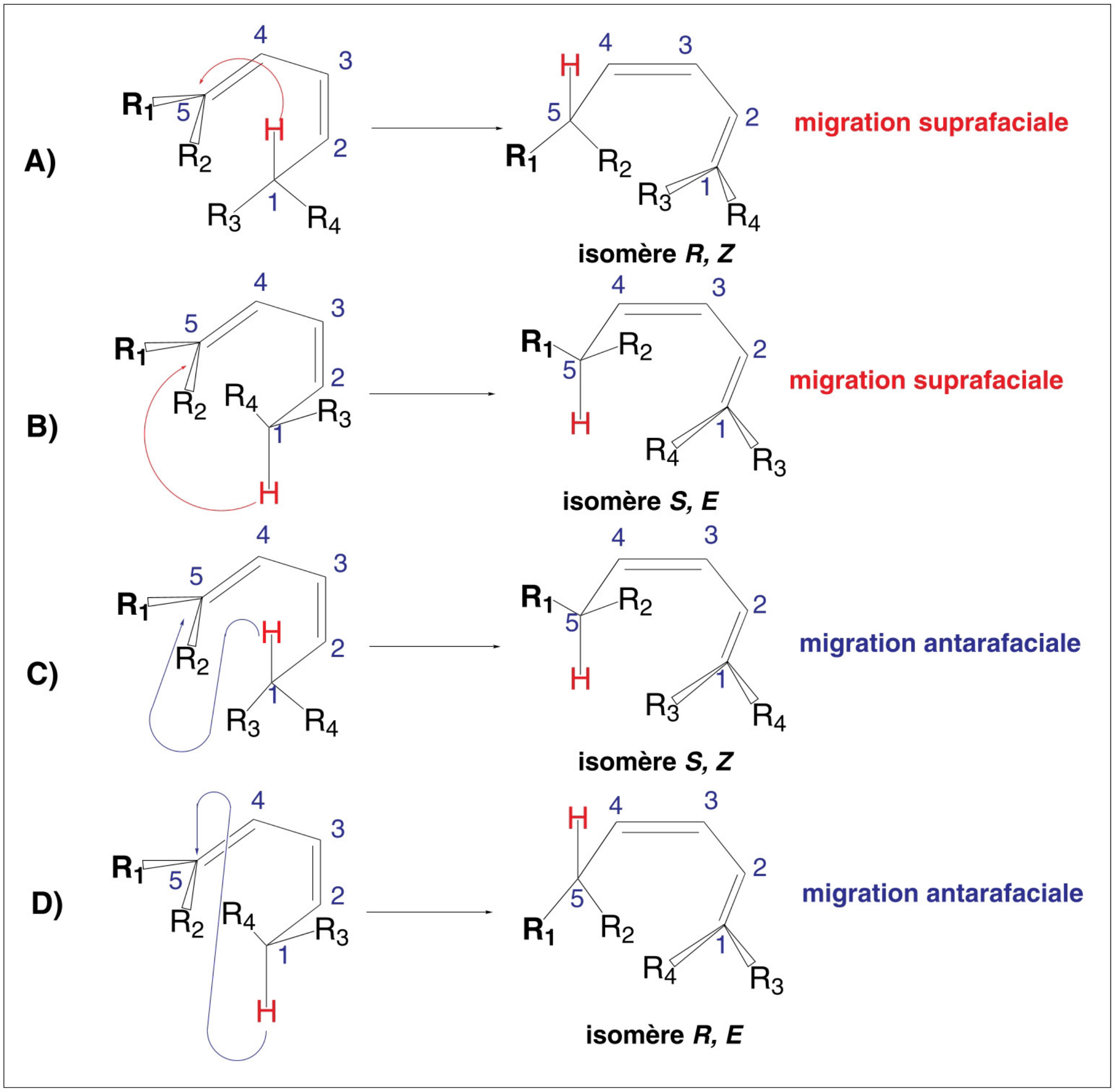


Schéma 14.51

D'une manière générale, un seul type de migration a lieu pour une réaction donnée. Dans le cas présenté ci-dessus, seule la migration suprafaciale a lieu. Cela peut s'expliquer assez simplement. En effet, l'HOMO correspondant au système à 5 électrons π, présente des lobes terminaux en phase ce qui favorise le recouvrement de l'orbitale 1s de l'hydrogène dans l'état de transition décrit à la figure 14.2, ce qui conduit à un hydrogène retenu au dessus ou en dessous du plan des doubles liaisons (figure 14.3).

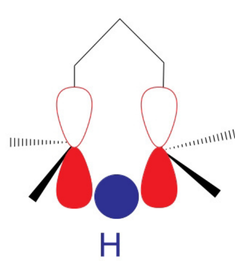


Figure 14.3

Il en est de même théoriquement pour n = 3 (schéma 14.50), il s'agit alors d'un réarrangement sigmatropique [1,9], faisant intervenir 9 électrons π et un électron 1s.

Par contre, lorsque n = 0, 2, 4..., les lobes terminaux dans l'état de transition sont de phases opposées ce qui nécessite une migration antarafaciale. Peu de cas ont été réellement observés, sauf lorsque n = 2 pour un réarrangement sigmatropique [1,7] (figure 14.4).

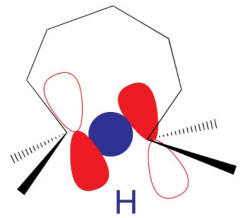


Figure 14.4

Si n = 0, la réaction thermique conduit à une migration antarafaciale très difficile en raison des tensions que nécessite l'état de transition à quatre atomes (pouvant être comparée à une interaction d'un radical allyle et d'un atome d'hydrogène). La réaction photochimique permet cette migration [1,3] car le passage π→ π*, a pour conséquence la mise en phase des deux lobes terminaux de HOMO (voir le schéma 14.52) et rend la migration suprafaciale.

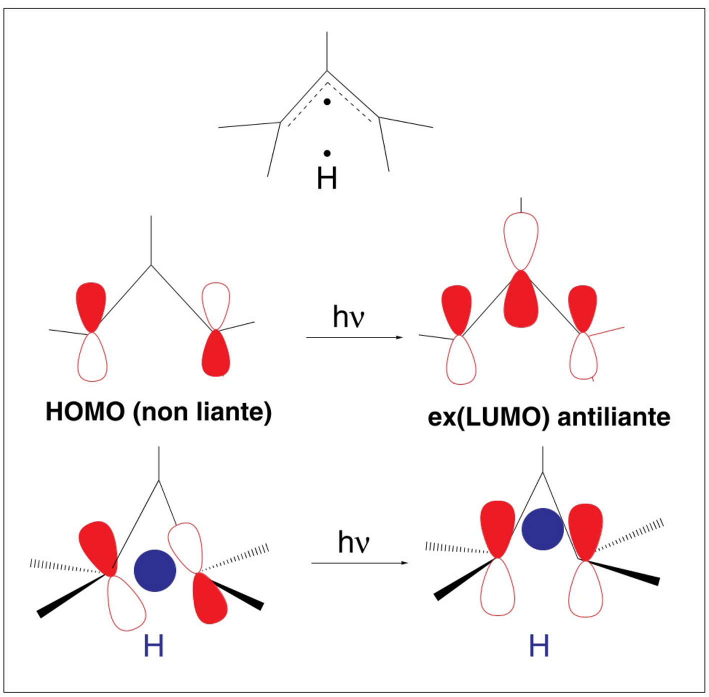


Schéma 14.52

14.8.2 – Migration d'un carbone

Les réarrangements sigmatropiques péricycliques d'un carbone sont beaucoup plus rares que ceux d'un hydrogène. Les réactions thermiques les plus importantes dans ce

domaine ont un état de transition à six centres, réarrangements [1,5], toutefois il existe aussi des réarrangements [1,3]. La différence importante entre migrations d'hydrogène et de carbone se trouve dans l'état de transition péricyclique. L'hydrogène radicalaire intervient dans l'état de transition cyclique par l'orbitale 1s sphérique de phase unique positive, tandis que le carbone intervient aussi dans un état radicalaire mais par une orbitale p ayant un lobe positif et un lobe négatif ce qui rend la migration différente.

De manière générale, on peut prédire que les migrations [1, j] pour lesquelles j = 4n +1 avec n un nombre entier se font, soit avec rétention de configuration du carbone migrant lorsque la réaction est thermique et la migration suprafaciale, soit avec inversion de configuration de ce même carbone si la réaction est photochimique et suprafaciale. L'ensemble de ces prédictions s'inverse si la migration est antarafaciale ce qui est rappelé dans le tableau 14.2.

réarrangement	condition expérimentale	migration	résultat stéréochimique
[1, 4n+1] avec n = 0, 1, 2, 3...	Δ	suprafaciale	rétention de configuration
	hν	suprafaciale	inversion de configuration
	Δ	antarafaciale	inversion de configuration
	hν	antarafaciale	rétention de configuration

Tableau 14.2

Deux réarrangements importants sont décrits ci-après.

14.8.2a – Réarrangement de *Cope*

Le **réarrangement de *Cope*** (1940) est un réarrangement [3,3] thermique qui affecte les 1,5-diènes en s'isomérisant (schéma 14.53). **Il ne faut pas le confondre avec la réaction de *Cope*** qui est une décomposition thermique affectant les oxydes d'amines (§ 11.8.1e).

La réaction est intéressante si le diène n'est pas symétrique (**A** et **B**) car dans le cas contraire, par exemple, l'hexa-1,5-diène, le réarrangement conduit au même composé (**C** et **D**). On dit dans ce cas que le **réarrangement est dégénéré**.

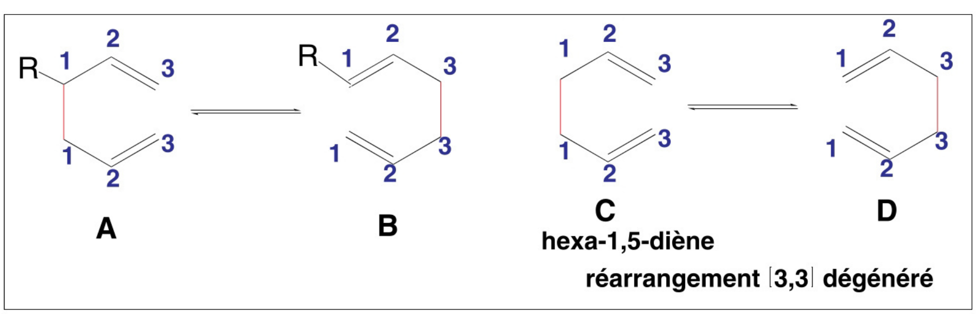


Schéma 14.53

La réaction générale s'applique à des composés de structure générale **E** (schéma 14.54) dans lesquels, R, R' et R'' sont H ou alkyle, Y et Z sont des groupes électroattracteurs comme $COOC_2H_5$, CN, C_6H_5 entre autres, susceptibles de créer une mésomérie avec l'une des doubles liaisons dans le composé final **F**. Leur absence augmente sensiblement la température de la réaction (200 °C) qui s'établit alors vers 300 °C. La vitesse de la réaction dépend de la nature des substituants Y et Z et diminue dans l'ordre suivant: Y + Z = CN > Y = CN , Z = $COOC_2H_5$ > Y = Z = $COOC_2H_5$.

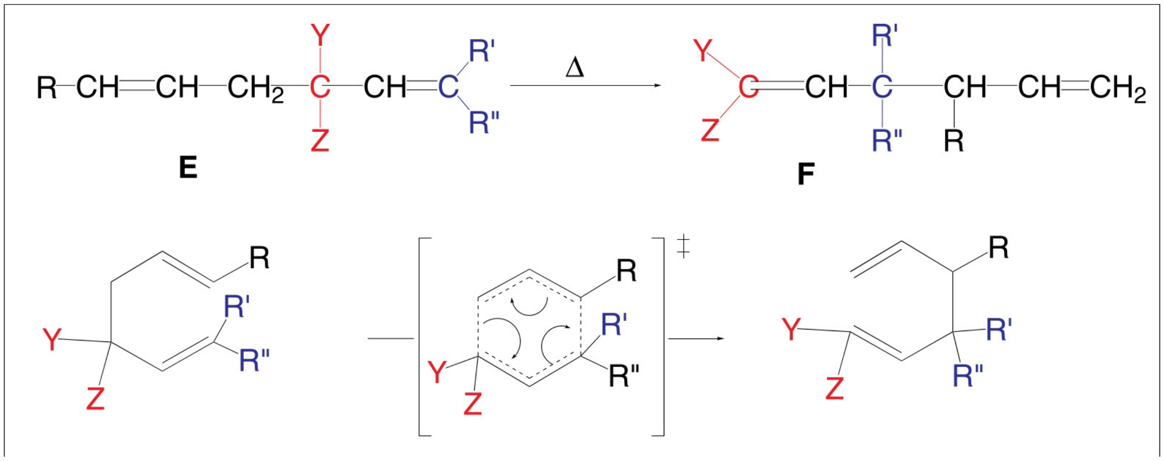


Schéma 14.54

Dans le cas du réarrangement de *Cope* effectué sur des diènes peu substitués, la catalyse par des métaux de transition permet de diminuer sensiblement la température de la réaction, voire de la réaliser à température ordinaire.

L'état de transition à six centres a le plus souvent une conformation chaise comme dans le cas du *méso*-3,4-diméthylhexa-1,5-diène dont le réarrangement conduit uniquement aux *cis,trans*-octa-2,6-diène (schéma 14.55).

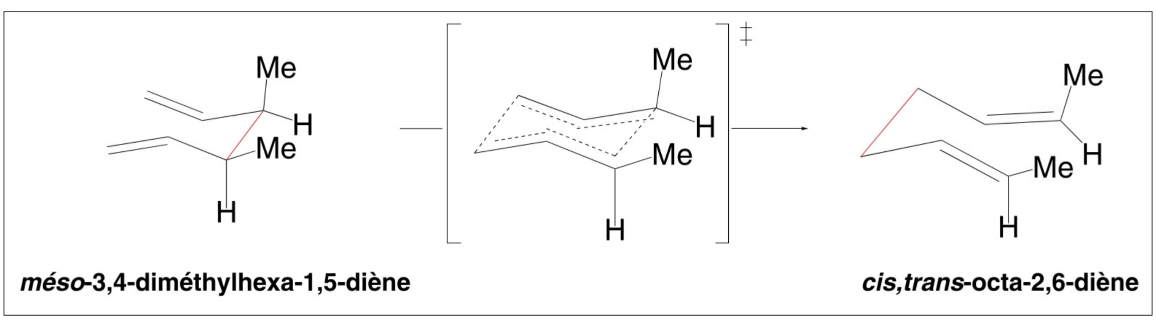


Schéma 14.55

Certains composés se réarrangent avec agrandissement de cycle comme le divinylcyclopropane (schéma 14.56) et le divinylcyclobutane. L'état de transition est plus difficile à atteindre pour l'isomère *trans* (température élevée) comparé à l'isomère *cis*.

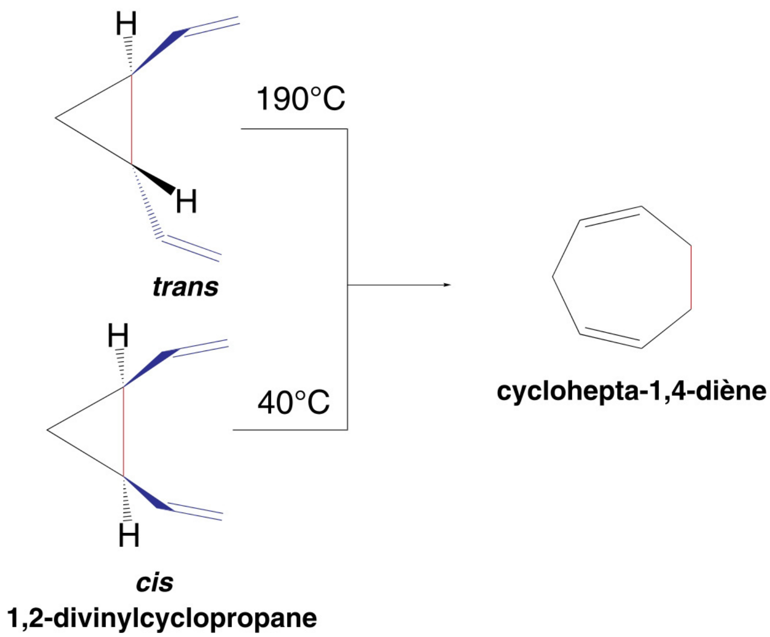


Schéma 14.56

Si dans le composé **A** du schéma 14.53, R est un groupe hydroxy, la réaction prend le nom de **réarrangement oxy-*Cope*** et le produit final est un aldéhyde ou une cétone si le carbone hydroxylé porte un substituant carboné supplémentaire (schéma 14.57). Cette réaction est accélérée par la présence d'alcoolates.

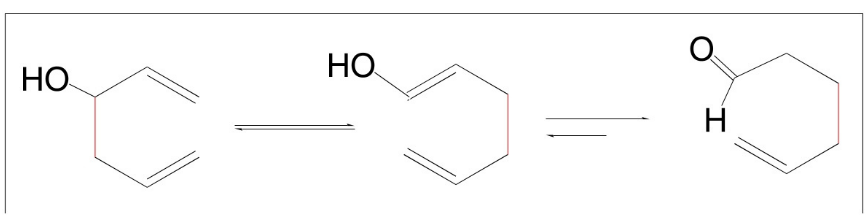
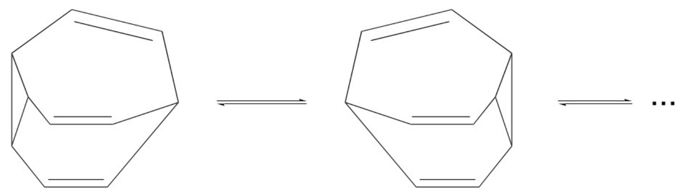
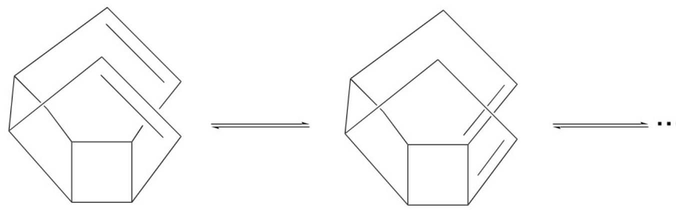


Schéma 14.57

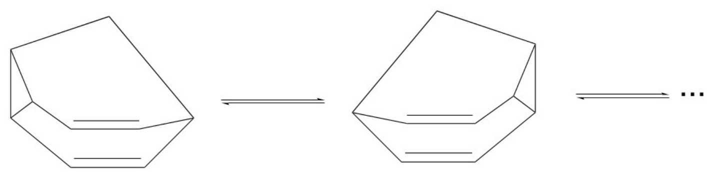
Il a été indiqué au début de ce paragraphe que le chauffage de l'hexa-1,5-diène conduit à une molécule identique à celle de départ et que, dans ce cas, le réarrangement est dit dégénéré. Il existe un cas particulièrement surprenant concernant le **bullvalène**. Ce composé polyènique possède dans sa structure un cyclopropane, et le chauffage permet de le déplacer d'un endroit à un autre par réarrangements sigmatropiques ce qui conduit à $1{,}2.10^6$ formes tautomères toutes identiques entre elles. Dans ce cas, le réarrangement est dit infiniment dégénéré ! D'autres composés conduisent à des résultats semblables comme l'**hypostrophène** ou le **barbaralane** (schéma 14.58).



bullvalène



hypostrophène

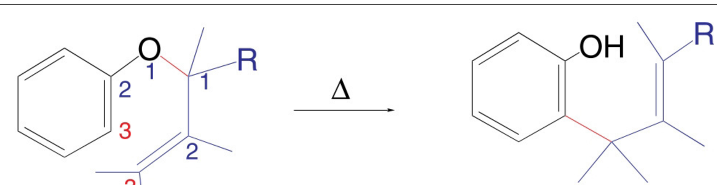


barbaralane

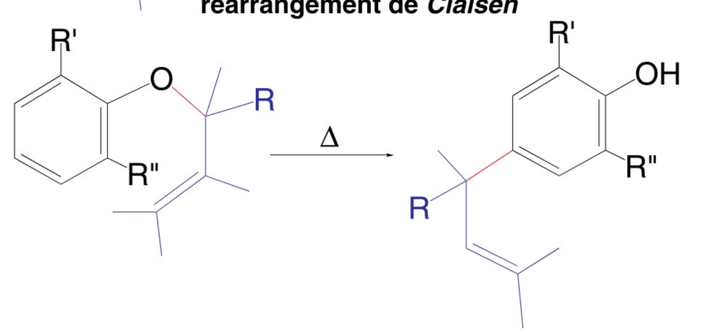
Schéma 14.58

14.8.2b – Réarrangement de *Claisen*

Le **réarrangement de *Claisen*** (1912), **à ne pas confondre avec la réaction de *Claisen*** (condensation d'ester avec des composés ayant un méthylène activé (§ 10.4.2)) s'applique aux éthers allyliques de phénols (allyl aryl éthers) qui sont réarrangés en dérivés d'*o*-allylphénols. La réaction s'applique aussi aux éthers allyliques d'énols (allyl vinyl éthers).



réarrangement de *Claisen*



réarrangement de *para-Claisen*

Schéma 14.59

C'est un réarrangement sigmatropique [3,3] comme l'indiquent les chiffres placés dans le schéma 14.59. Si la position *ortho* est déjà occupée, la migration s'effectue en position *para* (**réarrangement de *para-Claisen***). Dans ce cas, il y a migration du groupe allyle sans déplacement de la double liaison dans le groupe allyle.

Si les deux positions *ortho* et *para* sont occupées aucune réaction n'a lieu.

Le mécanisme péricyclique du réarrangement de *Claisen* est présenté dans le schéma 14.60. L'état de transition à six centres (non représenté) a une conformation chaise comme pour le réarrangement de *Cope*.

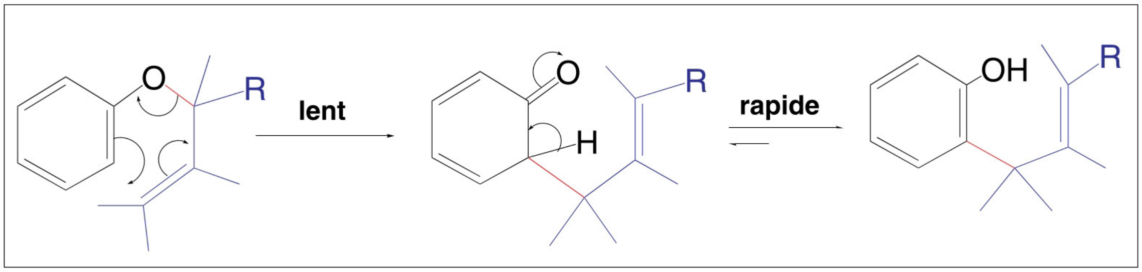


Schéma 14.60

Des produits « anormaux » sont parfois le résultat de cette réaction effectuée avec des éthers qui sont substitués par un groupe alkyle en position γ de l'oxygène : la liaison au cycle aromatique se fait alors non pas avec le carbone γ mais avec le carbone β. Cette anomalie résulte d'un double réarrangement dont un « *Claisen* » et un **réarrangement homosigmatropique [1,5]** comme le montre le schéma 14.61, nécessitant le passage par un cyclopropane dont le plan est perpendiculaire à celui de la cyclohexadiènone.

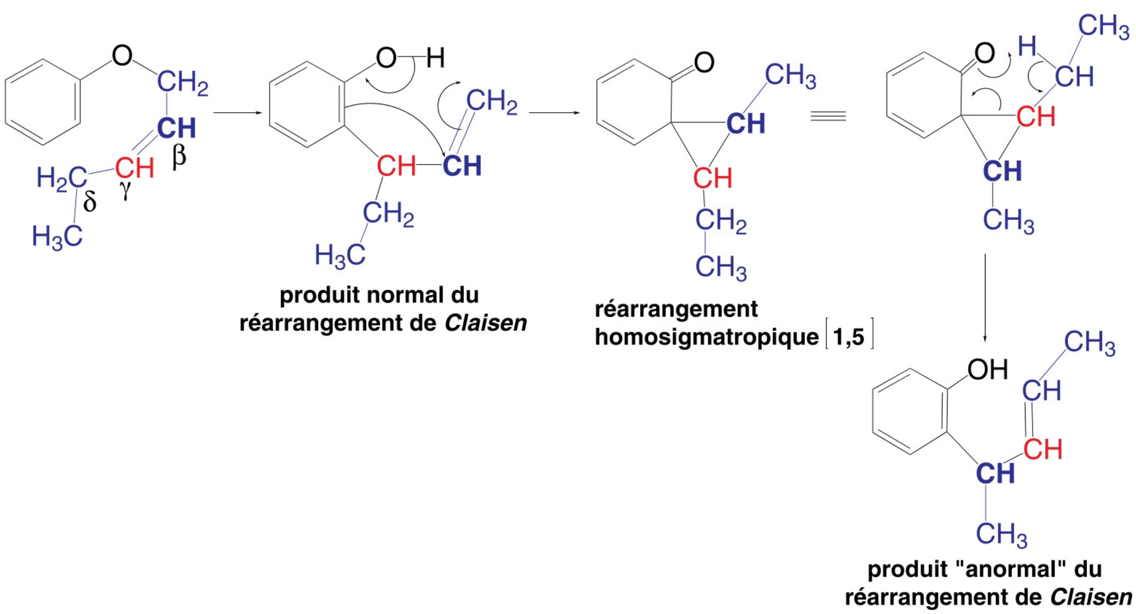


Schéma 14.61

Le réarrangement de *para-Claisen* avec les deux positions *ortho* occupées débute selon le même mécanisme que le mécanisme normal mais se poursuit par un réarrangement de *Cope* qui lie le groupe allyle à la position *para* (schéma 14.62).

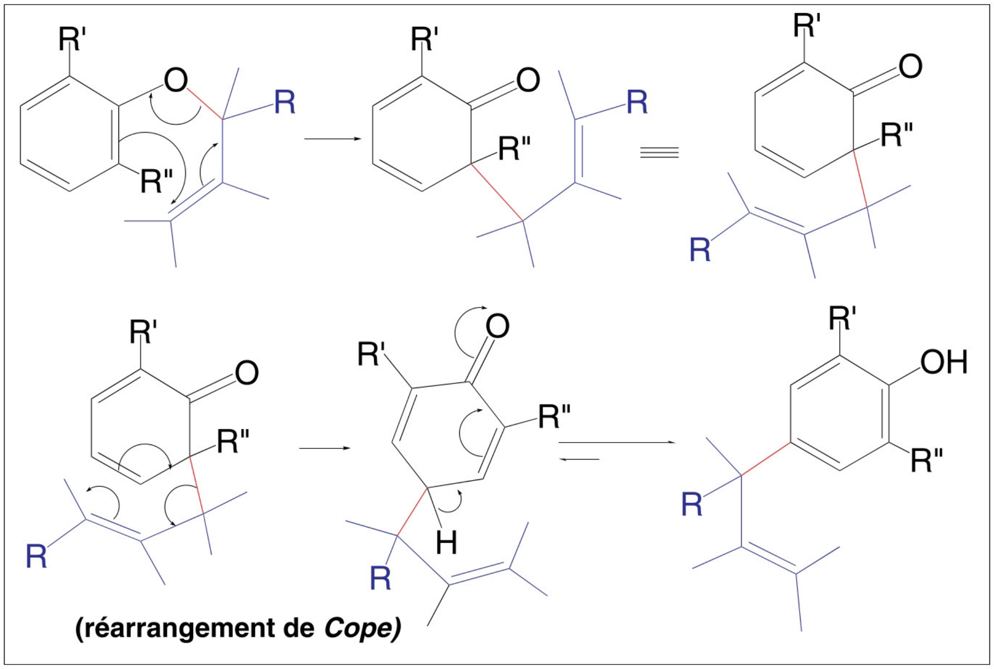


Schéma 14.62

Le réarrangement de *Claisen* a lieu aussi en série hétérocyclique, par exemple, avec les éthers allyliques de benzoxazole et benzothiazole (schéma 14.63) :

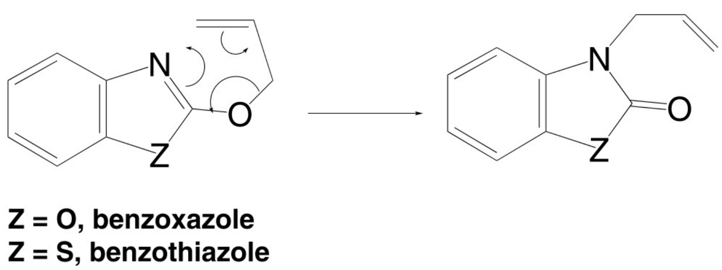


Schéma 14.63

Les réarrangements des éthers allyliques d'énols ont été les premiers à être découverts par *Claisen*. Ils s'effectuent dans la *N,N*-diéthylaniline ou le diphényléther, à environ 200 °C, mais certaines réactions se font dans l'eau (schéma 14.64).

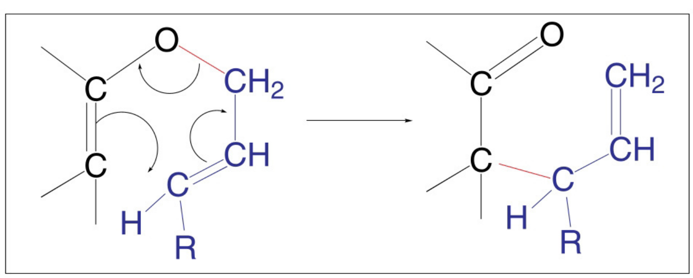


Schéma 14.64

Les énamines se réarrangent comme les éthers allyliques pour former des imines (**réarrangement d'amino-*Claisen* ou aza-*Cope***) et les thioéthers comme l'allyl vinyl thioéther permettent aussi cette réaction (**réarrangement thio-*Claisen***) (schéma 14.65).

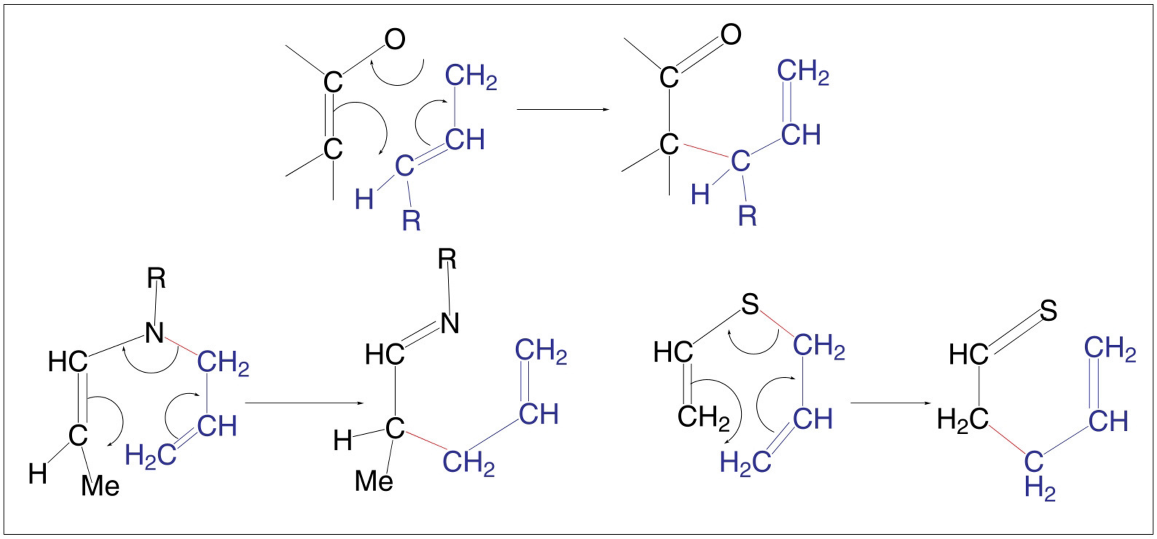


Schéma 14.65

Les éthers propargyliques d'énols conduisent, par ce réarrangement, à des aldéhydes, cétones, esters ou amides allèniques, selon la nature du groupe lié au carbone énolique (schéma 14.66).

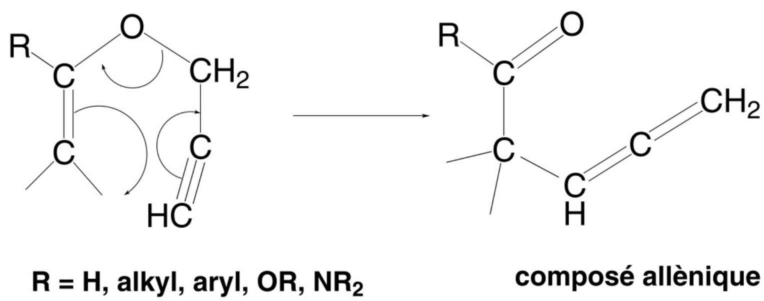


Schéma 14.66

14.8.3 – Réarrangement de la benzidine

La *N,N'*-diphénylhydrazine ou hydrazobenzène chauffé en présence d'acide chlorhydrique ou sulfurique dans l'eau ou l'alcool fournit principalement la benzidine accompagnée d'autres produits comme le 2,4'-diaminobiphényle, le 2,2'-diaminobiphényle et deux semidines (schéma 14.67). Une dismutation est aussi possible qui conduit à l'aniline et à l'azobenzène, Ph-N=N-Ph.

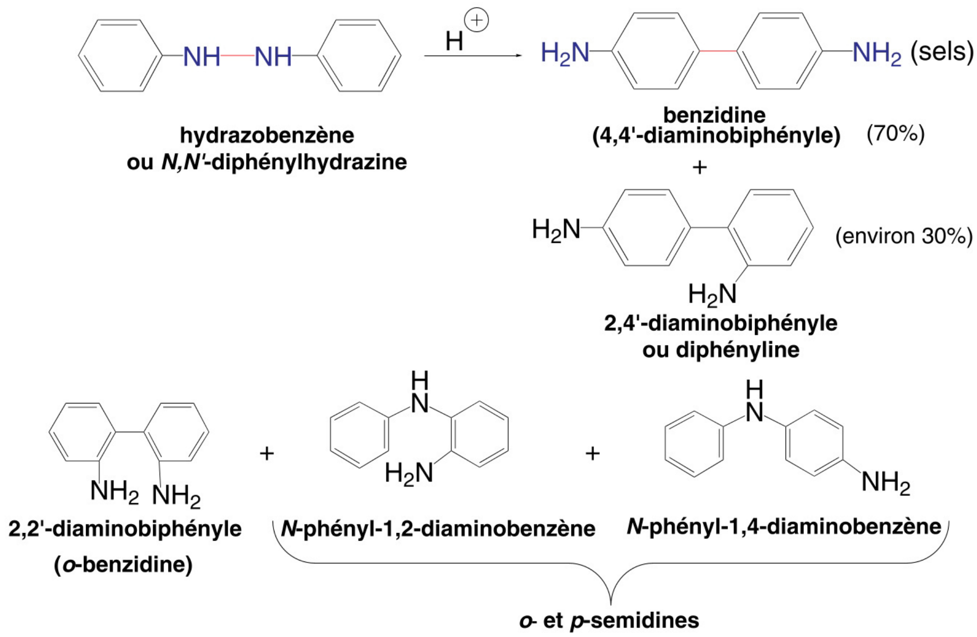


Schéma 14.67

Le mécanisme du réarrangement sigmatropique [5,5] de l'hydrazobenzène en benzidine pourrait être le suivant (schéma 14.68) :

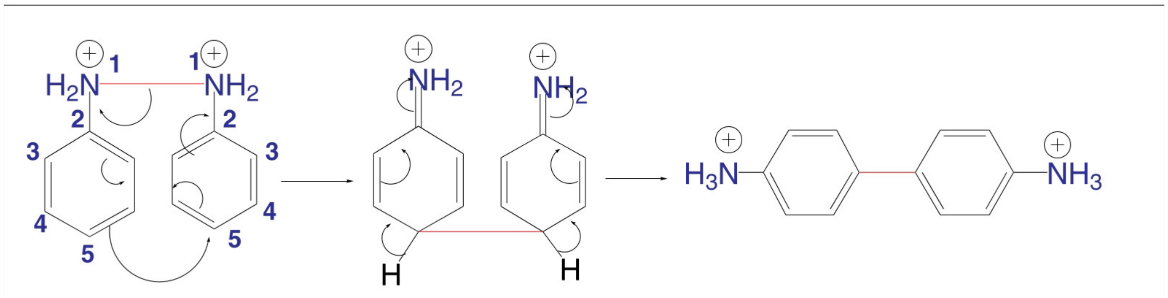


Schéma 14.68

Durant la réaction, les deux cycles sont face à face ce qui permet le rapprochement des carbones formant la liaison réarrangée.

Quand la position *para* d'un cycle est occupée, le produit du réarrangement dépend de la nature du substituant : s'il est électrodonneur comme OMe ou OEt, l'*ortho*-semidine et un peu de *para*-semidine sont obtenues, s'il est électroattracteur, ce sont la diphényline et l'*ortho*-semidine qui sont formées. Certains groupes en position *para* sont éliminés durant le réarrangement comme le groupe carboxyle.

Il a été montré que la diphényline provient d'un autre mécanisme encore mal connu, au même titre que les semidines.

14.8.4 – Réarrangement [2,3] de *Wittig*

Le **réarrangement [1,2] de *Wittig*** (déjà présenté au § 14.5.1), permet de réarranger un éther-oxyde en alcool. Il peut devenir un réarrangement [2,3] lorsque l'un de ses

groupes substituants est allylique (schéma 14.69). En effet, si le mécanisme déjà présenté peut encore intervenir, il est possible aussi qu'un mécanisme péricyclique ait lieu. Si les groupes R_5 et R_6 sont différents et le carbone allylique en position α de l'oxygène est chiral, l'alcool obtenu présente une chiralité du carbone portant les groupes R_5 et R_6 mais aussi du carbone hydroxylé. La configuration de la nouvelle double liaison *E* ou *Z* est liée à la position relative des groupes R_2 et R_3.

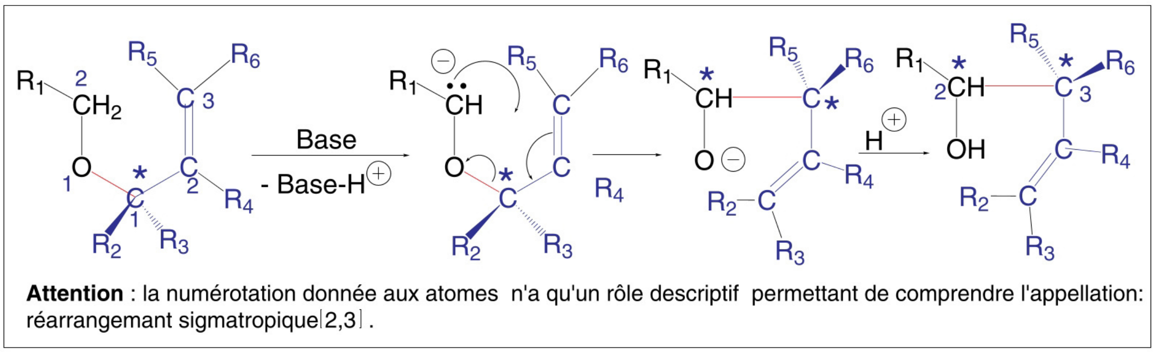


Schéma 14.69

14.8.5 – Réarrangement [2,3] des ylures allyliques d'azote ou de soufre

Les ylures d'azote et de soufre allyliques donnent lieu à un réarrangement sigmatropique [2,3] qui conduit respectivement à des amines et des thioéthers (schéma 14.70).

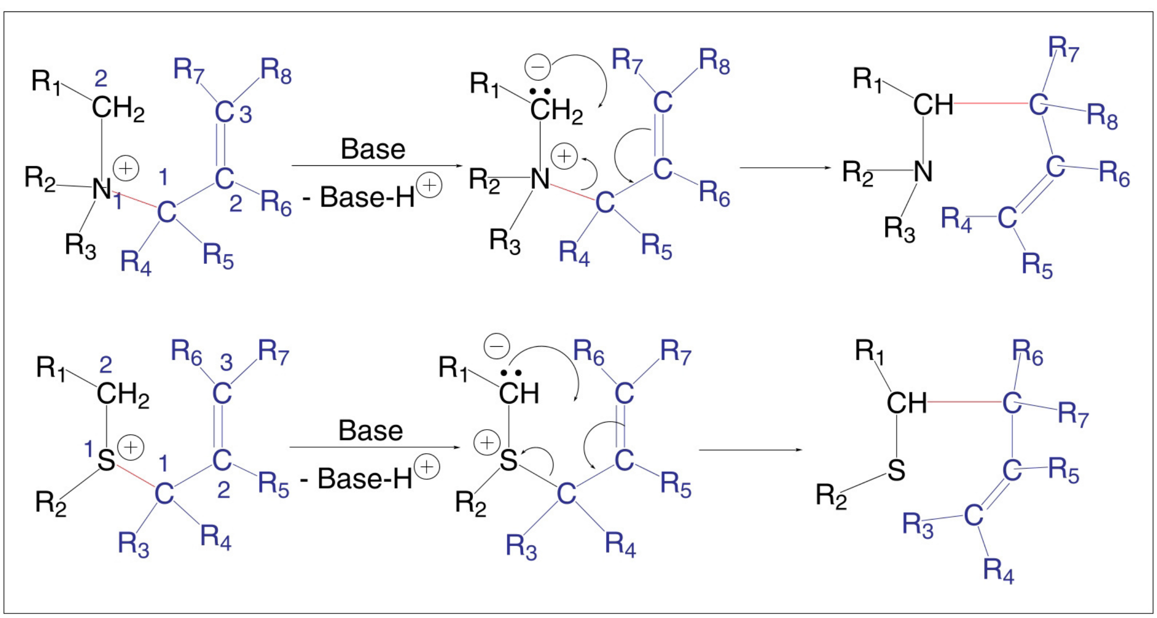


Schéma 14.70

Lorsque R_1 est un groupe alkoxy ou thioalkoxy, l'ylure d'azote conduit à un produit final hydrolysable en composé carbonylé β,γ-insaturé (schéma 14.71).

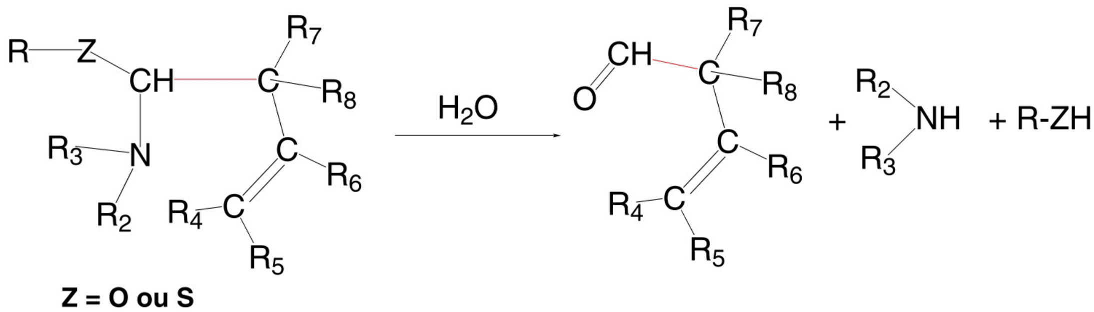


Schéma 14.71

14.9 Autres réarrangements

14.9.1 – Réarrangement *d'Hofmann-Löffler-Freytag*

Le **réarrangement d'*Hofmann-Löffler-Freytag*** (1909) s'applique à des halogéno amines. Ces composés subissent une migration du chlore de 5 ou 6 atomes sur la chaîne alkyle sous l'action de l'acide sulfurique concentré à une température de 100 °C (schéma 14.72). L'irradiation UV ou la présence d'un initiateur radicalaire permet de réduire sensiblement la température de la réaction, ce qui démontre le caractère radicalaire de ce réarrangement cyclique. En fin de réaction, le composé réarrangé, une halogénoalkylamine est cyclisé par la soude en pyrrolidine ou pipéridine (réaction S_N2 intramoléculaire) selon le cas.

Les chloramines sont les plus utilisées. Elles sont produites à partir des amines primaires ou secondaires par action des acides hypohalogéneux, du chlore en présence de soude (hypochlorite de sodium), des *N*-halogénosuccinimides, ou du *t*-butylhypochlorite.

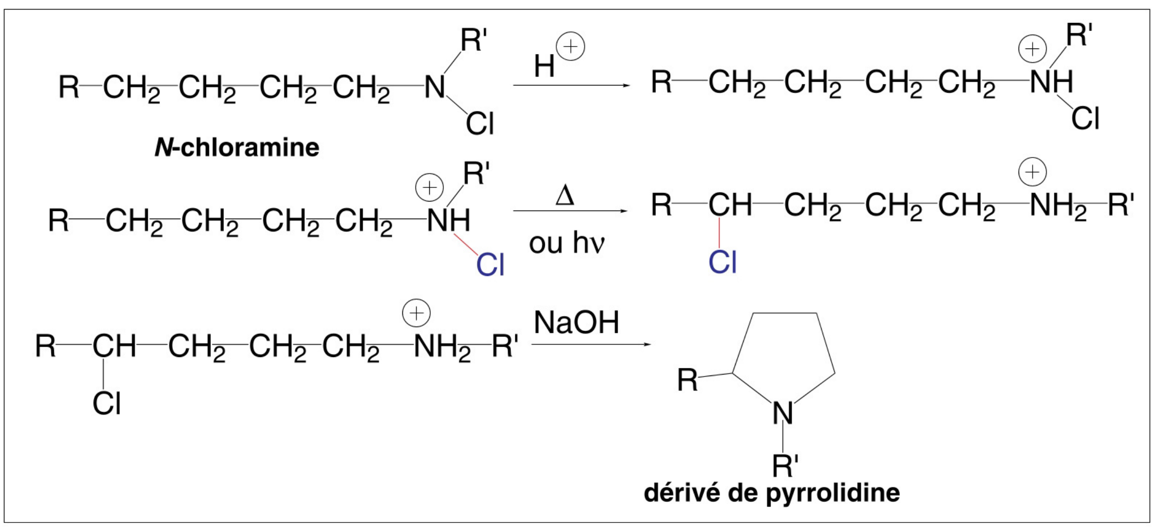


Schéma 14.72

En présence d'acide, la chloramine est *N*-protonée (schéma 14.73). La liaison N-Cl subit ensuite une rupture homolytique avec formation d'un radical-cation azoté **A** et d'un radical Cl• (réaction d'initiation). Si la chaîne possède au moins 4 ou 5 carbones, le

retrait d'un radical H• d'un groupe méthylène du composé **A** conduit à un radical-cation **B**. Ce dernier réagit sur une nouvelle molécule de *N*-chloramine ce qui forme un sel de γ- ou δ-chloroalkylamine **C** selon la longueur de la chaîne carbonée du groupe alkyle, et un nouveau radical-cation azoté **A** ce qui constitue la réaction de propagation radicalaire.

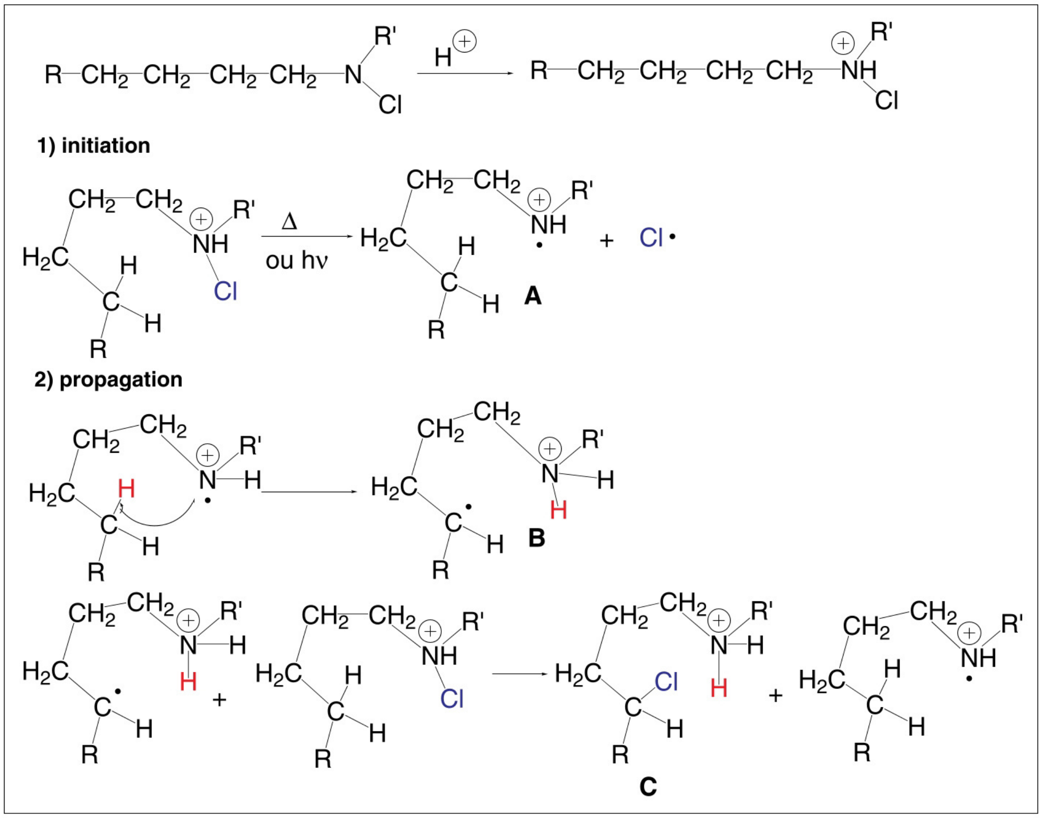
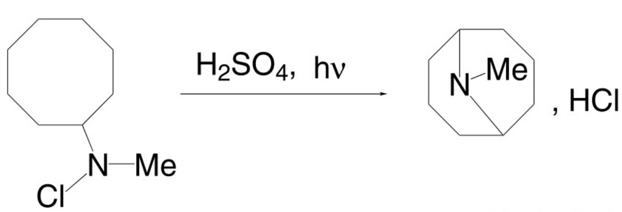


Schéma 14.73

Le réarrangement peut s'appliquer à des *N*-halogénoamines primaires (en présence d'acide sulfurique et de sulfate ferreux) et à des *N*-chloramines secondaires dont un substituant est un cycle comme le cyclooctane ce qui permet de former des systèmes bicycliques (schéma 14.74).



***N*-chloro cyclooctyl-méthyl-amine** **chlorhydrate de 9-méthyl-9-aza-bicyclo[3.3.1]nonane**

Schéma 14.74

14.9.2 – Réarrangement de *Chapman*

Le **réarrangement thermique de *Chapman*** (1926) concerne les iminoéthers aromatiques. Ils sont réarrangés à 200–300 °C en *N,N*-diarylamides d'acides aromatiques.

En série aromatique, les iminoéthers sont obtenus par action d'une chlorimine sur un phénate alcalin (schéma 14.75). La chlorimine résulte, elle-même, de l'action du pentachlorure de phosphore sur un amide secondaire aromatique.

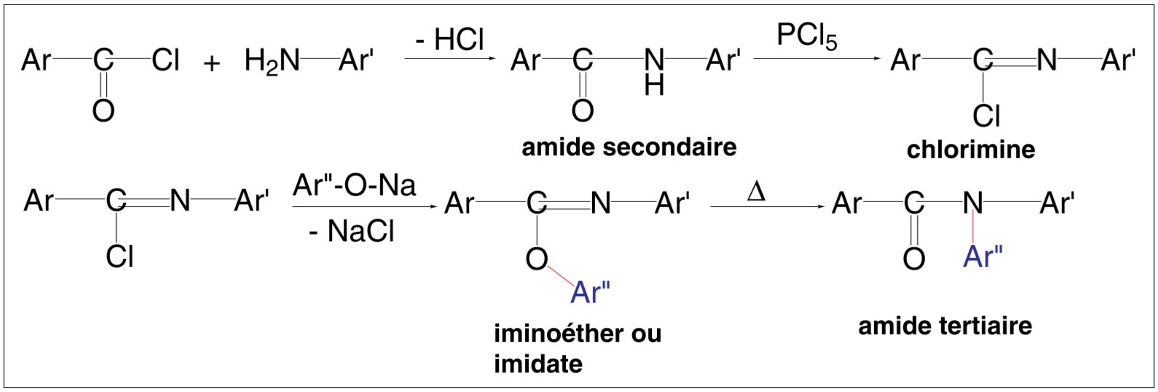


Schéma 14.75

Les substituants aromatiques Ar et Ar' sont le groupe phényle et ses dérivés substitués aussi bien par des groupes électroattracteurs qu'électrodonneurs, Ar'' est un groupe phényle substitué ou non par un groupe halogéno, nitro, CH_2COOR, alkyle, ou un groupe naphtyle, quinolyle-8, parmi d'autres. Les substituants électrodonneurs sur Ar et Ar', et les substituants électroattracteurs sur Ar'' favorisent la réaction.

La réaction se fait à sec ou dans un solvant à haut point d'ébullition comme le tétraéthylèneglycol diméthyléther ou tétraglyme, CH_3-$(OCH_2CH_2)_4$-OCH_3, (Eb = 275 °C).

Ce réarrangement [1,3] n'est pas cyclique : il n'y a pas d'état de transition cyclique. L'azote de l'aryliminoéther effectue une substitution nucléophile intramoléculaire du carbone aromatique lié à l'oxygène ce qui brise la liaison O-C(phényle) avec formation d'un groupe carbonyle (schéma 14.76).

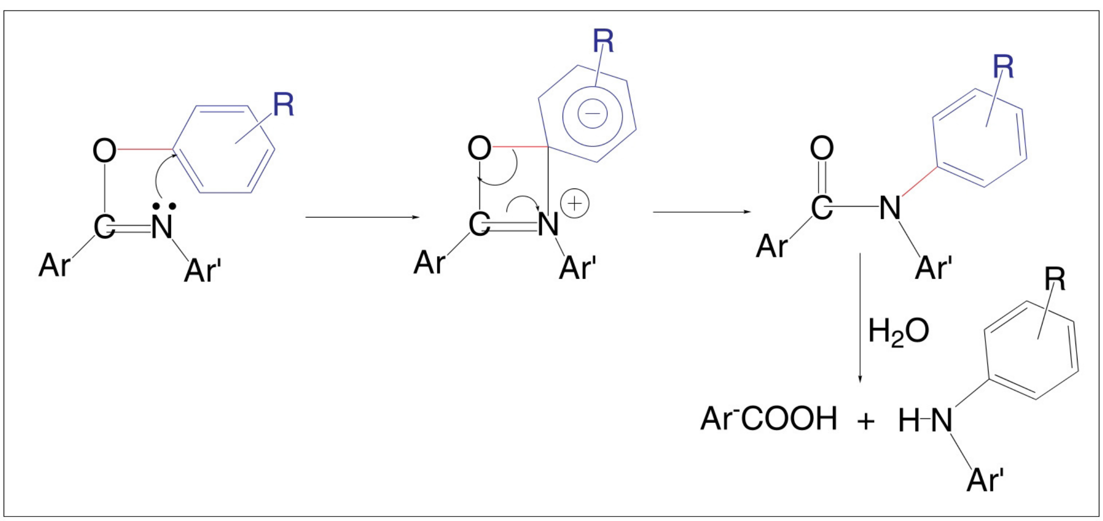


Schéma 14.76

La réaction peut être utilisée pour préparer des amines secondaires par hydrolyse de l'amide tertiaire obtenu.

Un autre mécanisme, intermoléculaire à huit centres a été observé en série aliphatique : la présence de quantité catalytique d'acide sulfurique ou d'iodure de méthyle est alors nécessaire (schéma 14.77).

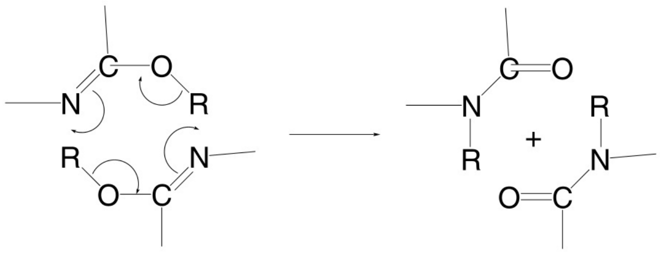


Schéma 14.77

14.9.3 – Réarrangement de *Wallach*

Le **réarrangement de *Wallach*** (1880) affecte l'azoxybenzène ou ses dérivés, en présence d'acide sulfurique ou d'acide chlorosulfonique, à 0 °C. Il est converti en *p*-hydroxyazobenzène ou ses dérivés. Si les positions *para* sont occupées par des substituants, la réaction peut s'orienter soit vers un *o*-hydroxyazobenzène, soit vers une substitution *ipso* du groupe en position *para* par le groupe hydroxy (schéma 14.78). Le mécanisme est encore en cours d'étude, il semble qu'un composé de formule,

$$\mathrm{Ar}-\overset{+}{\mathrm{N}}\equiv\overset{+}{\mathrm{N}}-\mathrm{Ar}$$

soit un intermédiaire.

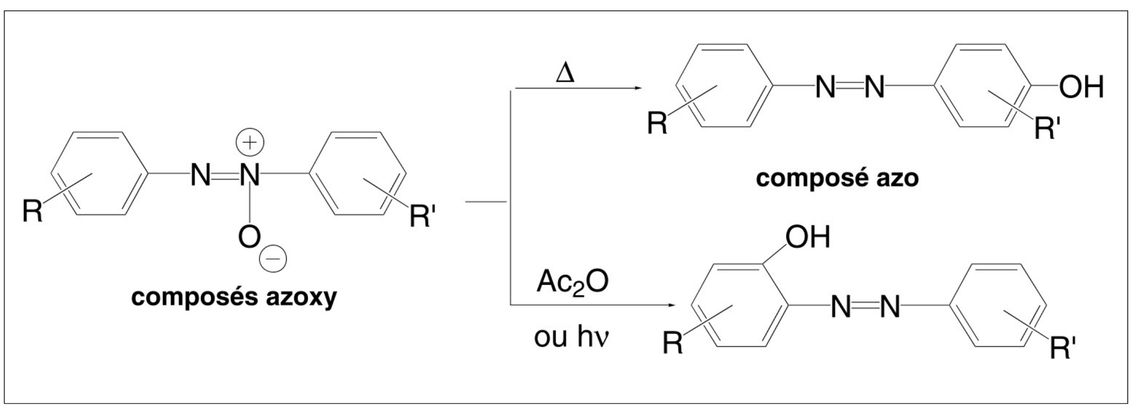


Schéma 14.78

Les substituants électrodonneurs ou volumineux défavorisent la réaction. L'isomère *ortho* est parfois présent. On peut augmenter sa formation en effectuant la réaction dans l'anhydride acétique à 250 °C ou sous irradiation UV.

14.9.4 – Métathèse des oléfines

La réaction appelée métathèse des oléfines ou *trans*-alkylidènation consiste en un échange des groupes alkylidènes entre deux oléfines identiques ou différentes et catalysée par des complexes de métaux de transition.

Ce sont des réactions équilibrées qui nécessitent dans certains cas un rayonnement UV (schéma 14.79).

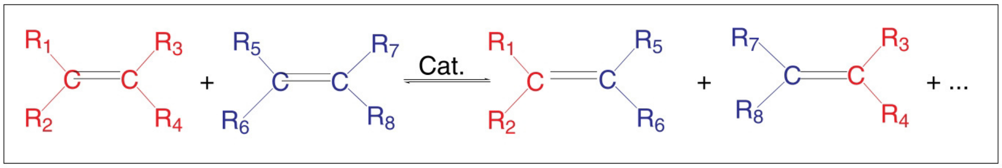


Schéma 14.79

Ainsi, deux molécules de *trans*-pent-2-ène en présence de tungstène hexacarbonyle, $W(CO)_6$, dans le tétrachlorure de carbone et sous rayonnement UV, conduisent au but-2-ène et au hex-2-ène, principalement sous forme *trans* (schéma 14.80). Il est intéressant de remarquer que dans cet exemple le choix du solvant joue un rôle capital puisque son remplacement par le *n*-hexane ne permet plus la réaction.

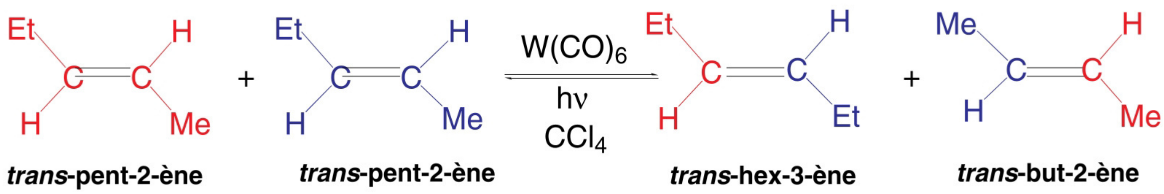


Schéma 14.80

La métathèse de alc-1-ènes à longues chaînes avec l'hexachlorure de tungstène-tétraméthylétain, WCl_6-$Sn(CH_3)_4$, conduit à de l'éthène et à un alcène symétrique (schéma 14.81). Certains diènes à longues chaînes sont cyclisés par cette réaction.

Un autre exemple est la réaction du 1-méthylcyclobutène avec le *trans*-hex-3-ène en présence de ce même catalyseur, dans le chlorobenzène comme solvant, fournit un mélange de *E* et *Z* isomères du 4-méthyl-déca-3,7-diène.

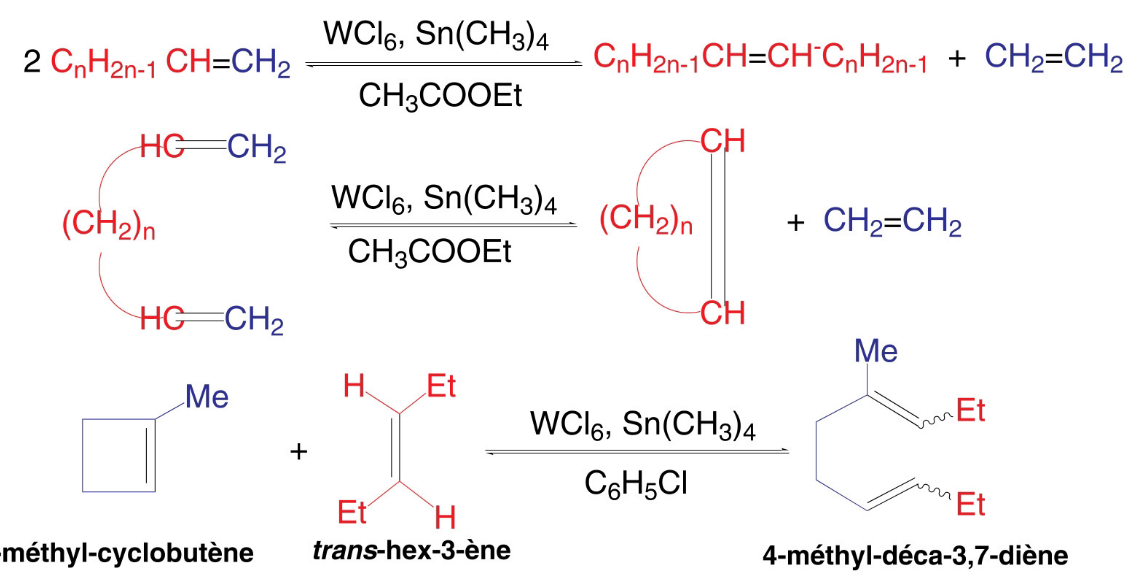


Schéma 14.81

Les catalyseurs sont parfois accompagnés d'un cocatalyseur comme le *n*-butyllithium ou l'hydrure de lithium aluminium. On peut citer en plus de ceux déjà mentionnés : WCl_6-*n*-BuLi, WCl_6-$AlLiH_4$, WCl_6-EtOH-$EtAlCl_2$ ainsi que les oxydes de tungstène, molybdène, rhénium déposés sur support solide comme le silicagel ou l'alumine.

Le mécanisme proposé repose sur la formation d'un complexe métal-carbène qui forme ensuite un cycle à quatre chaînons contenant un atome de métal (schéma 14.82). Ce dernier se décompose en libérant un alcène et un nouveau complexe métal-carbène qui peut de nouveau réagir et ainsi de suite : c'est une réaction en chaîne.

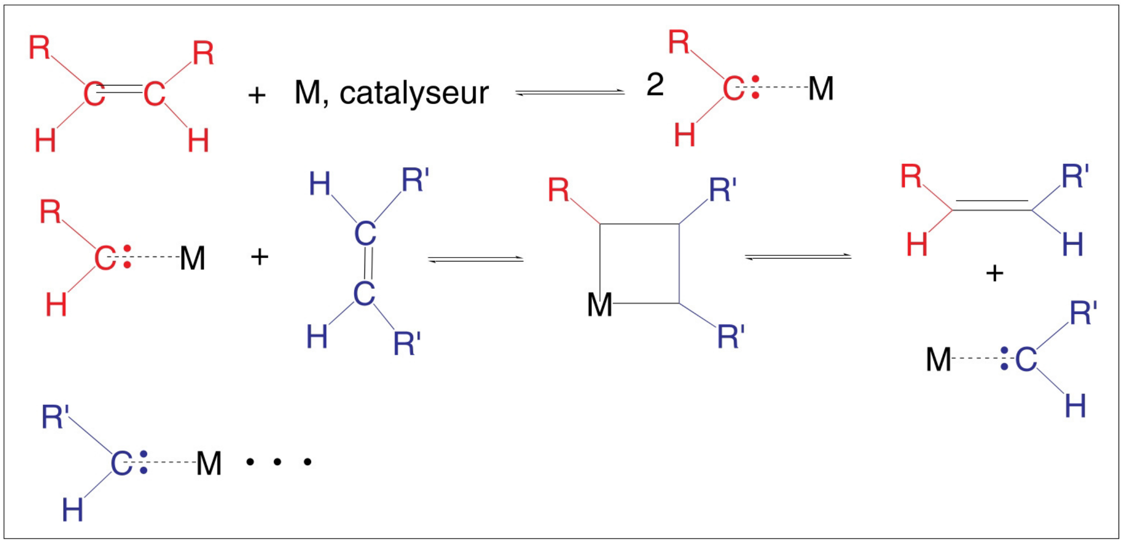


Schéma 14.82

Appliquée aux alcynes, seuls les alcynes internes réagissent (schéma 14.83):

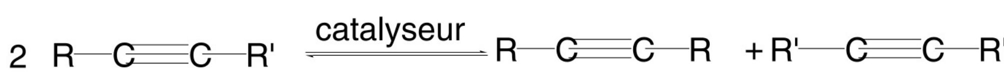


Schéma 14.83

La découverte de la métathèse (1970) est le résultat des travaux de recherche d'un Français, *Yves Chauvin*. La mise au point des catalyseurs nécessaires à cette réaction est due aux Américains, *Robert H. Grubbs* et *Richard R. Schrock*. Ces trois chercheurs ont reçu le prix Nobel de chimie 2005.

Index

B

C

E

I

J

K

L

M

N

O

Q

R

U

V

W

X

Y

Z